Logo des partenaires, accord pour affichage en attente

ICAVE

Revue systématique de la littérature

Recommandations de bonne pratique

Comité des Pratiques Professionnelles de l'AFU

Sous-comité « Vessie » du Comité de Cancérologie de l'AFU

Biomarqueurs urinaires et IRM

dans le diagnostic initial des tumeurs de la vessie

et dans le suivi des TVNIM

Argumentaire – Octobre 2021

Version finale

En vue de la mise à jour des recommandations et de la validation par :

- ***le CC-AFU « vessie », le CPP-AFU,***
- ***le Conseil Scientifique de l'AFU, le CA de l'AFU***

En vue d'une demande d'évaluation d'acte par la Haute Autorité de Santé (HAS)

En vue d'une demande de labellisation de la recommandation ciblée par l'INCa

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFU	Association française d'urologie
ASA	Amélioration du service attendu
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AUC-ROC	Aire sous la courbe ROC
BCG	Bacille Calmette-Guérin
CCAFU	Comité de cancérologie de l'association française d'urologie
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CE	Comité européenne
CLIA	« Clinical Laboratory Improvement Amendment »
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNEDiMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CNP	Conseil national professionnel
CPP-AFU	Comité des pratiques professionnelles de l'AFU
DPI	Déclaration publique d'intérêts
EAU	« European association of urology »
ELISA	« Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay »
EORTC	« European Organization for Research & Treatment of Cancer »
FDA	« Food and drug administration »
FRANCIM	Réseau français des registres de cancer
GETUG	Groupe d'études des tumeurs uro-génitales
HAS	Haute autorité de santé
HR [95% IC]	Hazard Ratio et intervalle de confiance à 95%
INCa	Institut national du cancer
InVS	Institut national de veille sanitaire
LDA	Analyse de discrimination linéaire
LOE	« Level of evidence »
MMC	Mitomycine C
NABC	« National biomarkers consortium »
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NCCN	National comprehensive cancer network
NICE	National institute for health and care excellence
OPEPS	Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé
OR [95% IC]	Odds Ratio et intervalle de confiance à 95%
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RRC	Réseau régional de cancérologie
RTUV	Résection trans-urétrale de tumeur de vessie
SEAP-HAS	Service évaluation des actes professionnels de la HAS
SFBC	Société française de biologie clinique
SFMN	Société française de médecine nucléaire
SFP	Société française de pathologie
SNIIRAM[1]	Système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie

[1] Base de données nationale dont les objectifs sont de contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie et des politiques de santé, d'améliorer la qualité des soins et de transmettre aux professionnels

TV	Tumeurs de la vessie
TVIM	Tumeur de la vessie infiltrant le muscle
TVNIM	Tumeur de la vessie n'infiltrant pas le muscle

de santé les informations pertinentes sur leur activité. La base de données renseigne sur toutes les prestations remboursées.

Sommaire

1 Synthèse des objectifs de cette expertise 7
2 Les acteurs de cette expertise 8
2.1 Les sociétés savantes 8
► L'association française d'urologie (AFU) 8
► La société française de pathologie (SFP) 8
► La société française de biologie clinique (SFBC) 8
► La société française de radiologie (SFR) 8
2.2 Les CNP 8
► Conseil National Professionnel d'Urologie 9
► Conseil National Professionnel des pathologistes (CNPath) 9
► Conseil National Professionnel de Biologie Médicale (Conseil Professionnel de la Biologie Française) 9
► Conseil National Professionnel de Radiologie (Conseil Professionnel de la Radiologie Française) 9
2.3 Les représentants des patients 10
► Association ICaVE (Information Cancer de VEssie) 10
3 Les demandes de labellisation 10
3.1 Auprès des sociétés savantes et CNP concernés par le thème 10
3.2 Auprès des agences de santé et tutelles 10
3.3 Auprès des Réseaux Régionaux de Cancérologie (RRC) 10
4 Présentation du thème 11
4.1 Saisine 11
4.2 Contexte du thème 12
► Epidémiologie des tumeurs de la vessie 12
► Epidémiologie des TVNIM 14
► Préconisations nationales 16
► Etat des lieux des pratiques actuelles 22
4.3 Enjeux / justification du projet 26
► Détection de cancer de la vessie 26
► Suivi des TVNIM 26
► Place des biomarqueurs 28
4.4 Objectifs 30
► Actualisation du référentiel du CCAFU 30
► Autres actions 30
► Délimitation du thème 31
► Biomarqueurs évalués dans le cadre de cette expertise 34
4.5 Professionnels cibles 41
4.6 Patients concernés par le thème 41
5 Mise en œuvre du projet 42
5.1 Méthode d'actualisation 42
5.2 Etapes et calendrier prévisionnel 42
5.3 Stratégies de recherche et de sélection bibliographiques 43
5.4 Données disponibles 48
5.5 Construction de l'argumentaire 55
► Biomarqueurs diagnostiques et place des différentes modalités de la cystoscopie et de l'IRM dans le diagnostic et le suivi 55

► Epidémiologie des TVNIM 56
5.6 Organisation de l'expertise 56
► Groupe de pilotage 56
► Groupe de travail 57
► Rôle des membres du groupe de pilotage et du groupe de travail dans le projet 58
► Financement des acteurs 58
5.7 Relecture nationale 59
5.8 Synthèse de l'avis des professionnels et des patients et usagers 60
5.9 Productions, communication, outils d'implémentation et mesures d'impact envisagés 60
5.10 Continuité des actions 61
6 Argumentaire 63
6.1 Epidémiologie 63
► Incidence des TVNIM (par stade tumoral / grade / origine ethnique) 63
► Récidive 69
► Mortalité des TVNIM 70
6.2 Comparaison entre plusieurs biomarqueurs 74
► Synthèses méthodiques/méta-analyses 74
► Etudes prospectives 79
► Etudes analytiques 83
6.3 VisioCyt® 85
6.4 Xpert®Bladder Cancer Monitor / Xpert®Bladder Cancer Detection 87
6.5 CxBladder™ 97
6.6 Urodiag® 101
6.7 ADXBLADDER™ 104
6.8 BLADDER TUMOR ANTIGEN (BTA TRAK™) / quantitatif 112
6.9 BLADDER TUMOR ANTIGEN (BTA stat®) / qualitatif 113
6.10 URINARY NUCLEAR MATRIX PROTEIN (NMP22 BC® test kit) / quantitatif 115
6.11 URINARY NUCLEAR MATRIX PROTEIN (NMP22® BladderChek® test) / qualitatif 117
6.12 ImmunoCyt™ / uCyt1+™ 124
6.13 UROVYSION® 127
6.14 Sous population à risque d'exposition professionnelle : place des biomarqueurs 143
6.15 IRM 149
► Développement de l'IRM-mp dans la prédiction de détection des TVIM 149
► Prédiction de l'agressivité tumorale 150
► Suivi 158
6.16 Synthèse : comparaison entre biomarqueurs et cytologie 166
6.17 Commentaires méthodologiques 175
7 Relecture nationale 179
8 Annexes 181
Annexe 1 181
Annexe 2 : Grille d'analyse des études 183
► Grille d'analyse critique méthodologique 183
► Grille d'analyse critique des données analytiques 183
► Grille de lecture critique des méta-analyses 183
► Grille d'analyse de la pertinence clinique 185
► Grille d'extraction des données 185

Annexe 3. Flow-chart 187
► Biomarqueurs 187
► Population à risque d'exposition professionnelle 188
► IRM 188
Annexe 4. Grille de Simon 189
Annexe 5. Classifications 191
► Classification TNM 2017 des tumeurs de vessie 191
► Classification ViRADS 191
Annexe 6. Protocle VisioCyt[1] 192
► Phase I : Base d'apprentissage algorithmique (échantillon d'apprentissage) 192
► Phase II : Base d'évaluation clinique (échantillon d'évaluation) 192
Annexe 7. Protocoles Xpert Bladder non publiés à ce jour dans des revues à comité de lecture 194
Annexe 8. Biomarqueurs dans le cancer de la vessie, identifiés dans les études 196
9 Références bibliographiques 202

1 Synthèse des objectifs de cette expertise

Cette expertise devra permettre :

- d'actualiser, sur la base d'une revue systématique des données scientifiques, les recommandations du CCAFU relatives à la place des biomarqueurs dans le diagnostic initial des tumeurs de la vessie et le suivi des TVNIM ;
- de fournir à la HAS les arguments scientifiques sur les conditions de l'utilisation de ces biomarqueurs ;
- de déposer auprès de la HAS une demande de forfait innovation pour l'évaluation de l'utilité de certains de ces biomarqueurs dans la stratégie diagnostique et le suivi des tumeurs de la vessie ;
- d'identifier les perspectives en termes de recherche clinique, notamment par le développement de la base de données des tumeurs de la vessie (registre AFU) clinique, biologique, radiologique et anatomopathologique.

Les objectifs de ce travail sont :

- de préciser les arguments permettant d'éviter certains actes potentiellement « inutiles » (endoscopies vésicales, ou imageries, …) ;
- de réduire les complications potentielles inhérentes à ces actes, en les évitant ou réduisant leur nombre ;
- d'améliorer la caractérisation des tumeurs en vue d'une prise en charge personnalisée des patients.

Au total, ce travail devra donc permettre :

- de réduire les hétérogénéités et inégalités territoriales de prise en charge dans la pratique diagnostique et thérapeutique des tumeurs de la vessie pour une meilleure qualité des soins ;
- d'améliorer la qualité de vie des patients et le service médical qui leur est rendu.

2 Les acteurs de cette expertise

2.1 Les sociétés savantes

► L'association française d'urologie (AFU)

- le **CC-AFU** (Comité de Cancérologie de l'AFU) : est le comité de l'AFU dont le champ d'activité concerne la cancérologie urologique. C'est un groupe coopérateur multidisciplinaire d'Onco-Urologie associant des membres de plusieurs autres sociétés savantes (SFP, SFR, GETUG, SFRO, …) dont l'exercice médical s'effectue dans un cadre public ou libéral. Le CC-AFU est organisé en 4 sous-comités d'organes (rein, tumeurs urothéliales, prostate, organes génitaux externes et rétro-péritoine). Ils assurent la démarche scientifique des projets de référentiel / recommandations chacun pour son organe ou groupes d'organes.
- le **CPP-AFU** [Kassab-Chahmi D. & Méjean A. et al.] : assume la définition et le contrôle de la méthodologie mise en œuvre à chaque étape de la démarche. Le CPP-AFU est subdivisé en 8 commissions pour développer la politique globale de qualité et de sécurité des soins et d'amélioration des pratiques en urologie (Nomenclature, PMSI, T2A / Méthodologie des recommandations / évaluation des pratiques / etc….).

► La société française de pathologie (SFP)

- **le « Club d'uropathologie :** a contribué notamment aux recommandations SFP-AFU sur les standards de pratique, les données minimales exigibles et les « comptes-rendus fiches standardisés » en onco-urologie, relecture de lames, tumorothèques associées aux Tumorothèques Virtuelles Nationale (INCa).

► La société française de biologie clinique (SFBC)

- le **groupe LOE** (AFU – SFBC – SFP - SFMN) : a contribué notamment aux revues de la littérature sur les biomarqueurs dans le cancer de la prostate.

► La société française de radiologie (SFR)

- **la SIGU** (Société d'imagerie Génito-Urinaire) : société savante, membre de la Société Française de Radiologie (SFR) a pour but de :
    - promouvoir l'enseignement et faire progresser la recherche en imagerie médicale dans le domaine de la pathologie génito-urinaire,
    - favoriser les échanges entre les différentes disciplines contribuant à la progression des connaissances en imagerie génito-urinaire.

Les sociétés savantes produisent les documents scientifiques d'aide à la décision clinique.

2.2 Les CNP

Les CNP sont des structures fédératives régies par une gouvernance scientifique et professionnelle, qui réunissent des professionnels issus des différents organismes représentatifs de la spécialité. Il existe un seul CNP par spécialité médicale qui regroupe toutes les composantes de la spécialité : sociétés savantes, collèges, syndicats, structures universitaires... Les CNP ont ainsi la capacité à représenter tous les médecins de la spécialité,

publics ou privés. Seul un CNP (Conseil National Professionnel) est habilité à déposer une saisine auprès de la HAS. Les CNP concernés par la thématique de ce travail sont :

► Conseil National Professionnel d'Urologie

- **AFU : Association Française d'Urologie**
- SNCUF : Syndicat National des Chirurgiens Urologues Français
- CFU : Collège Français des Urologues

► Conseil National Professionnel des pathologistes (CNPath)

- ADICAP : Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et Anatomie Pathologiques
- AFAQAP : Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie Pathologique
- AIP : Académie Internationale de Pathologie – division française
- CNPHG : Collège National des Pathologistes des Hôpitaux Généraux
- CUFP : Collège Universitaire Français des Pathologistes
- FCRISAP : Fédération des Centres de Regroupement Informatique et Statistique en Anatomie et Cytologie Pathologiques
- GPL : Groupe des Pathologistes Libéraux
- SFCC : Société Française de Cytologie Clinique
- **SFP : Société Française de Pathologie**
- SMPF : Syndicat des Médecins Pathologistes Français

► Conseil National Professionnel de Biologie Médicale (Conseil Professionnel de la Biologie Française)

- **SFBC : Société Française de Biologie Clinique**
- BLEFCO (Fédération Nationale des Biologistes des Laboratoires d'Etudes de la Fécondation et de la Conservation de l'œuf)
- CNBBMM (Collège National de Biochimie Biologie Moléculaire Médicale)
- CNBH (Collège National de Biochimie des Hôpitaux)
- FNSPBHU (Fédération Nationale des Syndicats de Praticiens Biologistes Hospitaliers et Hospitalo-universitaires)
- SDB (Syndicat Des Biologistes)
- SJBM (Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux)
- SLBC (Syndicat des Laboratoires de Biologie Clinique)
- SNBH (Syndicat National des Biologistes des Hôpitaux)
- SNMB (Syndicat National des Médecins Biologistes)
- SNMBCHU (Syndicat National des Médecins Biologistes des CHU)

► Conseil National Professionnel de Radiologie (Conseil Professionnel de la Radiologie Française)

- **SFR : Société Française de Radiologie**
- Collège des Enseignants en radiologie de France
- Fédération Nationale des Médecins Radiologues
- Syndicat des Radiologues Hospitaliers

2.3 Les représentants des patients

► Association ICaVE (Information Cancer de VEssie)

L'association ICaVE a pour missions :

- Entraide et information des patients atteints d'un cancer de la vessie ;
- Aider patients et proches à faire face à la maladie ;
- Communiquer sur les avancées médicales et la recherche sur ce cancer ;
- Servir les intérêts moraux, amicaux et de solidarité entre les membres de l'association ;

Elle bénéficie du concours de docteurs et praticiens ; Elle participe au débat national sur l'évolution de la santé publique et en comparant leur situation sur le plan international.

3 Les demandes de labellisation

3.1 Auprès des sociétés savantes et CNP concernés par le thème

Ces recommandations ont été soumises au CCAFU vessie pour validation en vue de l'actualisation d'une recommandation ciblée du groupe coopérateur multidisciplinaire CCAFU sur les biomarqueurs du cancer de la vessie.

3.2 Auprès des agences de santé et tutelles

Ce travail devra permettre de :

- préparer les arguments scientifiques sur l'évolution des biomarqueurs du cancer de la vessie en vue de déposer auprès de la HAS pour certains d'entre eux une saisine pour inscription à son programme de travail ou une demande de forfait innovation selon leur utilité évaluée dans la stratégie diagnostique des tumeurs de la vessie.
- de discuter le volet organisationnel de la stratégie diagnostique optimale du cancer de la vessie en vue de définir son impact en termes de coût/efficacité.

3.3 Auprès des Réseaux Régionaux de Cancérologie (RRC)

La note de cadrage a été adressée aux RRC pour la sollicitation de relecteurs potentiels et envisager les modalités d'implémentation à l'échelle régionale.

4 Présentation du thème

4.1 Saisine

Le conseil d'administration de l'AFU, sous couvert du CNP d'urologie, souhaite déposer auprès de la HAS une demande de forfait innovation pour l'évaluation de certains biomarqueurs potentiellement utiles dans la stratégie diagnostique du cancer de la vessie et dans le suivi des TVNIM.

Dans ce contexte, le comité des pratiques professionnelles de l'AFU (CPP-AFU) et le sous-comité vessie du comité de cancérologie de l'AFU (CCAFU) ont été saisis afin d'analyser la littérature selon les règles de l'art (revue systématique) et d'élaborer des recommandations sur la place des biomarqueurs potentiellement utiles dans la stratégie de prise en charge du cancer de la vessie, en mettant en exergue le service médical rendu aux patients.

Deux revues systématiques de la littérature sont menées :

1. **Epidémiologie des TVNIM**
   - Dénombrement des tumeurs de vessie TVNIM
   - Stade tumoral et agressivité lors du diagnostic
   - Taux des TVNIM qui évoluent vers des TVIM

   Un travail sera initié avec les Registres des Tumeurs qui recueillent actuellement en France les TVNIM (et notamment celles classées Ta et Tis)

2. **Biomarqueurs diagnostiques**
   - Primodiagnostic des tumeurs de vessie et prédiction de l'agressivité (stade, grade) du cancer de la vessie
   - Suivi des TVNIM (progression ou récidive)

Comparaisons avec les :

- Performances de la cystoscopie
- Performances de l'IRM

Cette deuxième revue systématique devra permettre de mettre à jour les recommandations sur la « place des biomarqueurs diagnostiques et de l'IRM dans l'arbre décisionnel relatif au primodiagnostic des tumeurs de la vessie et au suivi des TVNIM. »

4.2 Contexte du thème

► Epidémiologie des tumeurs de la vessie[2]

En 2018, l'incidence des tumeurs de la vessie a été estimée à 13074 nouveaux cas en France dont 10626 cas chez l'homme (80%) et 2448 cas chez la femme. Le cancer de la vessie représente la cinquième cause de cancer en France. C'est le quatrième cancer le plus fréquent chez l'homme et le septième chez la femme. Le cancer de la vessie est au deuxième rang des cancers urologiques chez l'homme en France après celui de la prostate.
A noter que les registres de cancer en France n'enregistrent que les TVNIM classées T1 (infiltration de la lame basale), soit 20% des TVNIM. Les tumeurs Ta (70% des TVNIM) ou CIS (10% des TVNIM) ne sont donc pas décomptés dans les statistiques publiées par FRANCIM, l'InVS et l'INCa concernant les tumeurs de la vessie. Les TVNIM représentent environ les ¾ (70%-85%) des tumeurs de la vessie au diagnostic initial contre ¼ pour les TVIM.

La prévalence du cancer de la vessie est relativement importante compte tenu du taux important de cas incidents de TVNIM (75% environ) et de leur bon pronostic. Ainsi une prévalence mondiale à 5 ans de l'ordre de 1,3 millions de cas a été rapportée [Ferlay et al. 2015].

L'âge médian au diagnostic est de 73 ans chez l'homme et 78 ans chez la femme.

Chez l'homme, le taux d'incidence diminue de 0,7% par an entre 1990 et 2018. En revanche, il augmente légèrement chez les hommes de plus de 80 ans. Chez la femme, l'évolution du taux d'incidence est plus complexe. Après une baisse initiale entre 1990 et 2000, l'incidence tend à augmenter à partir de 2005 (+0,4 % par an sur la période récente 2010 à 2018). L'évolution des taux d'incidence chez la femme est similaire quel que soit l'âge. Ceci est probablement en lien avec le tabagisme croissant chez les femmes, notamment parmi les plus jeunes.

Le nombre de décès par cancer de la vessie en France en 2018 est estimé à 5 335, dont 77% chez l'homme (4112 cas). Le cancer de la vessie représente 3% de l'ensemble des décès par cancer et se situe au 7ème rang des décès par cancer tous sexes confondus.

L'âge médian au décès par cancer de la vessie est de 79 ans chez l'homme et 84 ans chez la femme.

Chez l'homme, la mortalité par cancer de vessie diminue régulièrement en moyenne de 1,4% par an entre 1990 et 2018. Cette diminution est plus importante chez les hommes jeunes, variant de -1,1% par an chez les hommes de 80 ans jusqu'à -3,4% chez ceux de 40 ans.

Chez la femme, la mortalité diminue comme chez l'homme régulièrement entre 1990 et 2018 (-1,2% par an en moyenne), mais cette diminution ne concerne que les femmes de 65 ans et plus alors que chez les plus jeunes les taux sont relativement stables (cf. Figure 1 et Figure 2).

[2] https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019

FIGURE 1 : INCIDENCE ET MORTALITE EN FRANCE EN 2018[3] - CANCER DE LA VESSIE

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	33,7 [31,5 ; 36,1]	22,2 [20,7 ; 23,7]	14,3 [13,3 ; 15,3]	10 626 [9 933 ; 11 366]
Femme	7,3 [6,7 ; 8,0]	3,7 [3,4 ; 4,0]	2,4 [2,2 ; 2,6]	2 448 [2 245 ; 2 671]
MORTALITÉ				
Homme	13,1 [12,7 ; 13,4]	7,8 [7,6 ; 8,0]	4,7 [4,6 ; 4,8]	4 112 [4 012 ; 4 221]
Femme	3,6 [3,5 ; 3,8]	1,5 [1,4 ; 1,6]	0,9 [0,9 ; 1,0]	1 223 [1 172 ; 1 276]

FIGURE 2 : NOMBRE DE CAS ET DE DECES PAR CLASSE D'AGE EN FRANCE EN 2018[4]

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
INCIDENCE																		
Homme	3	1	1	1	3	11	34	106	292	662	1 164	1 689	1 739	1 610	1 636	1 163	433	78
Femme	0	0	1	2	4	8	16	36	71	116	172	248	285	325	439	431	231	63
MORTALITÉ																		
Homme	0	0	0	0	1	3	7	22	63	149	277	431	494	559	762	787	439	118
Femme	0	0	0	1	1	3	5	11	21	38	57	77	88	117	208	286	222	88

Le taux de survie à 5 ans des tumeurs de la vessie dépend du grade et du stade de la tumeur. En effet, les tumeurs de vessie sont souvent multifocales et récidivantes. Deux entités sont individualisées :

- les tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) ; elles représentent environ 70% des tumeurs de la vessie. Parmi les TVNIM (Ta, Tis, T1), plus de la moitié récidivent dans les 5 ans et 10 à 15% vont progresser vers des tumeurs qui envahissent le muscle et devenir potentiellement métastatiques. Ainsi, au risque de récidive élevé s'ajoute ce risque de progression vers une tumeur infiltrant le muscle (TVIM). La progression est une récidive caractérisée par un stade plus élevé. Le pronostic des TVNIM est surtout fondé sur le grade ; le risque de progression est de 30% pour les tumeurs de haut grade alors qu'il est < 5% pour les bas grades. Les TVNIM (Ta, T1, Tis ou CIS) regroupent des tumeurs d'évolution et de pronostic différents (cf. Epidémiologie des TVNIM).

- les tumeurs vésicales infiltrant le muscle (TVIM) ; elles sont invasives et représentent environ 30% des tumeurs de la vessie dont 15% sont d'emblée métastatiques.

Le taux de survie est supérieur à 80% pour les TVNIM et passe à 42% pour les TVIM.

Les tumeurs de la vessie sont associées à plusieurs facteurs de risque. Dans les pays occidentaux, le tabagisme actif est le principal facteur de risque, suivi par les expositions professionnelles (notamment amines aromatiques et hydrocarbures aromatiques polycycliques, tétrahydrochloroéthylène, fluides du travail des métaux ou au sein des industries de l'aluminium, du caoutchouc, du textile, de brai de goudron de houille, ou les activités de pressing, de coiffeurs et barbiers, d'impression) et environnementales (gaz d'échappement de moteur diesel, produits de combustion et de pyrolyse du gaz naturel,

[3] https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019

[4] https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019

arsenic et composés arsenicaux, produits de désinfection, nitrates). D'autres facteurs de risque sont reconnus ou suspectés comme les traitements médicaux (radiations d'origine médicale, cyclophosphamide, pioglitazone), certaines maladies rares en France (bilharziose) ou certains comportements nutritionnels (faible hydratation, faible consommation d'agrumes, de légumes crucifères, de vitamine A, d'acide folique et de vitamine D, consommation de viande transformée et protéine animale).

La prévention des TV (hors zone d'endémie bilharzienne) repose sur la lutte active contre son principal facteur de risque, l'intoxication tabagique. La sédentarité, le syndrome métabolique et des apports hydriques supérieurs à 2 litres/jour ont également été associés à une augmentation du risque de TV. Dans une population à risque de TV du fait d'une exposition professionnelle antérieure motivant un dépistage ciblé, les recommandations de la Société française de médecine du travail, en collaboration avec la Société française du cancer et l'Association française d'urologie préconisent de mettre en place les examens de dépistage 20 ans après le début de l'exposition au cancérogène vésical [Roupret et al. 2018] (cf. Figure 3).

FIGURE 3 : STRATEGIE DE SURVEILLANCE MEDICALE POUR LES SUJETS A RISQUE DE TV [ROUPRET ET AL. 2018] [ROUPRET ET AL. 2020]

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

► Epidémiologie des TVNIM

Les TVNIM (pTa, Tis, pT1) regroupent des tumeurs d'évolution et de pronostic différents (cf. Figure 4 ; Figure 5). Les TVNIM représentent environ 75%-85% des tumeurs de la vessie (70% Ta, 20% T1, et 10% Tis). En moyenne, le taux de récidive à 5 ans des TVNIM varie entre 31% ; 95%IC [24 – 37] et 78% ; 95%IC [73 - 84] ; le taux de progression varie entre 0,8% ; 95%IC [0 – 1,7] et 45% ; 95%IC [35 – 55] [Mowatt et al. 2010]. Le taux de récidive des Ta est de 50% à 70%, alors que 10-30% des T1 et des Tis progressent en TVIM au bout de 5 ans [Burger et al. 2013] [Babjuk et al. 2017] [Witjes and Hendricksen 2008].

Dans une étude rétrospective de 704 patients atteints de TVNIM (TaG1, TaG2, T1G1 et T1G2 – mais sans cancer in situ concomitant) traités par résection transurétrale (RTUV), après un suivi régulier par cytologie urinaire, cystoscopie et imagerie [Golabesk et al. 2017] :

- 59,3% des tumeurs ne récidivent pas ; 36,6% récidivent au niveau de la vessie durant les 5 premières années et seulement 3,6% récidivent après 5 ans de suivi ;
- 1,1% des tumeurs urothéliales progressent et 87,5% des progressions surviennent durant les 5 premières années du suivi ;
- des récidives au niveau des voies urinaires supérieures sont rapportées dans 2,4% des cas parmi lesquelles 94,1% détectées durant les 5 premières années du suivi et 5,9% après 5 ans de suivi.

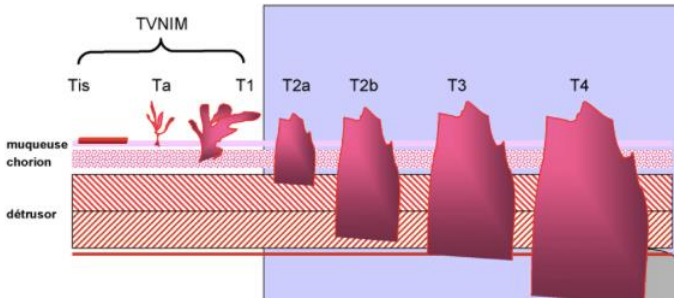
Les données épidémiologiques françaises relatives au cancer de la vessie ne concernent que les tumeurs infiltrant le muscle (≥T2) ou les tumeurs non infiltrantes mais à haut risque : T1 ; la plupart des registres de tumeur ne dénombrant pas les tumeurs non infiltrantes Ta ou les Tis.

FIGURE 4 : CLASSIFICATION TNM DES TUMEURS DE VESSIE [ROUPRET ET AL. 2018]

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

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

FIGURE 5 : STADIFICATION DES TUMEURS DE VESSIE[5]



Si l'incidence précise des TVNIM est difficile à apprécier, elle peut être estimée à plus de 25 000 par an en France en tenant compte du nombre de résections trans-urétrales de la vessie pratiquées par année (cf. Figure 6), du nombre de tumeurs infiltrantes diagnostiquées ≥ T2 et du taux de récidive des TVNIM.

[5] https://www.urofrance.org/sites/default/files/fileadmin/documents/data/PU/2009/3247/38905/FR/206486/iconos/gr1.jpg

FIGURE 6 : NOMBRE DE RESECTION VESSIE (RTUV) POUR TUMEUR DE VESSIE (C67). RESULTATS ONDU PMSI 2010-2016 (DP C67 – RTUV - AGE > 17 ANS)

Année	Nombre RTUV
2010	36054
2011	36844
2012	37267
2013	38363
2014	39837
2015	40933
2016	41843

Environ 14 000 patients ont été traités en 2011 par instillations intra vésicales pour une TVNIM. Ceci correspond à près de 120 000 instillations. Plus de 60% de ces traitements correspondent à des instillations de BCG, le reste à des instillations de mitomycine C (MMC) (cf. Figure 7).

FIGURE 7 : NOMBRE D'INSTILLATIONS INTRA-VESICALES REALISEES POUR TUMEUR DE VESSIE (C67) EN HOSPITALISATION. DONNEES PMSI 2010

Traitement par instillations endo vésicales des tumeurs de vessie	**# 120 000**
- Nombre de patients	# 14 000
- Nombre instillations de BCG	# 73 886
- Nombre instillations Mitomycine C	# 44 218

Dans ce contexte, une revue systématique de la littérature a été menée sur l'**épidémiologie des TVNIM :**

- dénombrement des tumeurs de vessie TVNIM et TVIM
- stade tumoral et agressivité lors du diagnostic
- taux des TVNIM qui évoluent vers des TVIM

et un travail sera initié avec ceux des Registres des Tumeurs qui recueillent actuellement en France les TVNIM (classées Ta et Tis) et FRANCIM.

► Préconisations nationales

Plans Cancer

Plusieurs actions dont l'objectif est «d'identifier de nouvelles opportunités de **diagnostics précoces** » sont préconisées dans le plan cancer 2014-2019 :

- **Axe 1** : Identifier les populations les plus susceptibles d'être exposées au risque de cancer pour adapter et personnaliser les stratégies de prévention et de détection précoce. Cette recherche s'appuie sur la génétique, l'épidémiologie notamment moléculaire et génétique permettant de mieux comprendre les interactions entre les individus et leur environnement, la **recherche de biomarqueurs sensibles et spécifiques,** la toxicologie, la recherche en sciences humaines et sociales pour la compréhension des addictions et des comportements.
- **Action 6.6** : Développer de nouveaux modèles expérimentaux pour valider les données de génomique, développer de nouveaux marqueurs dérivés de la

protéomique, tester le criblage de nouveaux médicaments et valoriser ces programmes….. Développer de nouveaux biomarqueurs utiles à la prévention, au **diagnostic précoce** et au suivi thérapeutique.

Recommandations françaises du CCAFU « Vessie »

En France, les pratiques actuelles s'appuient sur les recommandations de bonne pratique qui ont été actualisées en novembre 2018 puis en 2020 par le comité multidisciplinaire de cancérologie de l'association française d'urologie (CCAFU) [Roupret et al. 2018] [Rouprêt et al. 2020].

D'après les recommandations du CCAFU 2020, aucun biomarqueur urinaire n'est recommandé dans le diagnostic ou dans le suivi des tumeurs de la vessie. A noter que cette recommandation s'était appuyée sur une revue non systématique [Mbeutcha et al. 2016], ce qui justifie donc la nécessité de compléter ce travail par une revue exhaustive des données de la littérature.

TVNIM

D'après ces recommandations, 2018 comme 2020 [Roupret et al. 2018] [Rouprêt et al. 2020], la **prise en charge diagnostique des TVNIM** s'appuie sur (cf. Figure 9),

- **la clinique** : l'hématurie macroscopique est le signe clinique le plus fréquent. Des signes d'irritation vésicale peuvent être observés dans 4 à 20% des cas : pollakiurie, mictions impérieuses, urgenturie ...

Parfois le cancer de vessie peut être découvert fortuitement (<5% des cas).

- **l'examen de cytologie urinaire conventionnelle** : la cytologie urinaire est, avec la cystoscopie, un des examens de référence pour la détection et la surveillance des TVNIM, notamment de haut grade. La cytologie urinaire a une sensibilité élevée pour la détection des cellules tumorales de haut grade (avec une sensibilité de plus de 90% dans la détection du CIS, mais a une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade. Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur dans la voie excrétrice urinaire (voie excrétrice supérieure, vessie, urètre). Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'une tumeur. La cytologie urinaire est fondée principalement sur la mise en évidence d'une population cellulaire normale, atypique ou tumorale, selon des critères morphologiques précis et reproductibles définis dans la classification de Paris 2016 [Barkan et al. 2016] :
    1. matériel satisfaisant ou non satisfaisant pour évaluation (préciser la cause) ;
    2. cytologie négative (négative pour le carcinome urothélial de haut grade) ;
    3. présence de cellules urothéliales atypiques ;
    4. présence de cellules urothéliales suspectes de carcinome urothélial de haut grade ;
    5. carcinome urothélial de haut grade ;
    6. néoplasie urothéliale de bas grade ;
    7. autres catégories (cancers primitifs et métastatiques et autres lésions).

- **la cystoscopie diagnostique** : elle est indiquée en cas de suspicion de tumeur vésicale, lorsque l'échographie est négative. Une endoscopie positive fait

systématiquement l'objet d'une biopsie afin de réaliser une analyse histologique de vérification.

- **Place de l'IRM pour le diagnostic :** D'après les recommandations du CCAFU de 2018 [Roupret et al. 2018] puis de 2020 [Rouprêt et al. 2020], l'IRM est recommandée, dans le **bilan d'extension des TVNIM** ; elle est une alternative intéressante à l'uro-TDM, notamment en cas de contre-indication dans la mesure où elle permet également d'étudier l'ensemble de l'appareil excrétoire urinaire. Idéalement réalisée avant toute résection, son intérêt particulier réside dans la contribution des séquences d'imagerie fonctionnelle de perfusion (DCE) et de diffusion (DWI) qui améliorent de façon significative les performances de l'examen. Dans le **bilan d'extension des TVIM,** l'IRM est recommandée, en cas de contre-indication au scanner avec injection de produit de contraste iodé. Elle peut s'envisager en 1ère intention ou en complément du scanner, notamment en cas de lésion volumineuse pour améliorer le bilan d'extension locale et ganglionnaire, si cela ne retarde pas la prise en charge thérapeutique (niveau de preuve 3). Elle semble permettre une meilleure stadification locale que le scanner (exactitude majorée de 19% en moyenne). Elle peut être proposée lorsqu'un traitement radical est envisagé et en particulier chez la femme en cas de préservation génitale.

Les développements récents ont permis de considérer l'IRM-mp comme un outil complémentaire à la RTUV, voire de substitution. **La classification VI-RADS a été validée en mai 2018 en tant que méthode d'imagerie diagnostique dans le cancer de la vessie** [Panebianco et al. 2018] (cf. Classification ViRADS). Cette classification permet de prédire 5 niveaux de probabilité en termes d'invasion musculaire en fonction des images obtenues à l'IRM-mp.

- **l'histologie** : c'est l'examen de référence ; son résultat est rapporté selon la classification TNM 2017 des tumeurs urothéliales (cf. Classification TNM 2017 des tumeurs de vessie).

D'après ces recommandations, la **surveillance des TVNIM** est indispensable car le risque de récidive est élevé (cf. Figure 8). La cystoscopie en lumière blanche associée à la cytologie urinaire constitue le couple d'examens de référence pour la surveillance des TVNIM.

D'autres modalités diagnostiques peuvent être employées pour l'identification, le bilan d'extension et le suivi des TV [Roupret et al. 2018] [Rouprêt et al. 2020] :

- La luminofluorescence vésicale (cf. Figure 8) :
  - La cystoscopie en lumière bleue permettrait une meilleure appréciation des tumeurs à haut risque.
  - la luminofluorescence est recommandée pour améliorer la détection des lésions de CIS récidivant. Le taux de détection du CIS (91-97 % vs 23-68 %) et la survie sans récidive ont été améliorés par l'utilisation de la lumière bleue vs la lumière blanche seule (niveau de preuve 1) ;
  - l'utilisation de la luminofluorescence associée à la lumière blanche améliore la détection des récidives des TVNIM pour les stades Ta ;
  - l'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue par hexaminolévulinate ou de l'imagerie en bandes spectrales étroites (Narrow-Band Imaging) lors de la cystoscopie diagnostique améliore significativement la détection de lésions tumorales (Ta, T1) et plus particulièrement du carcinome in situ. Lorsqu'elle est

disponible, la luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate est donc recommandée lors de la première résection (outil diagnostique) de TVNIM pour la recherche de CIS primitif (niveau de preuve 2).

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

FIGURE 8 : RECOMMANDATIONS RELATIVES A L'UTILISATION DE LA LUMINOFLUORESCENCE VESICALE PAR HEXAMINOLEVULINATE LORS DE LA RTUV [ROUPRET ET AL. 2020]

Recommendations: use of blue light fluorescence cystoscopy		Level
First resection for the initial diagnosis	All tumours, except for unifocal tumours, < 3 cm with normal urine cytology.	Strong
Second look resection	Only when urine cytology is suggestive of the presence of a high-grade tumour and white light cystoscopy does not reveal papillary lesions. (Identification of CIS)	Strong
Recurrence of NMIBC initially classified as low risk	All situations	Strong
Recurrence of NMIBC initially classified as intermediate risk	Only for recurrences of sizes < 3 cm and presumed to be Ta and Low Grade /G1 (negative urine cytology).	Strong
Recurrence of NMIBC initially classified as high risk	Only when urine cytology is suggestive of the presence of a high-grade tumour and white light cystoscopy does not reveal papillary lesions. (Identification of CIS)	Strong

Le bilan d'extension d'une TVNIM repose sur :

- l'uro-scanner couplé au scanner thoracique ;
- l'uro-IRM est une alternative intéressante à l'uro-TDM notamment en cas de contre-indication dans la mesure où elle permet également d'étudier l'ensemble de l'appareil excrétoire urinaire ;
- l'IRM pelvienne multiparamétrique peut être une alternative ;
- l'IRM multiparamétrique abdomino-pelvienne : permet une bonne stadification locale et ganglionnaire.

FIGURE 9 : RECOMMANDATIONS DU CCAFU « VESSIE » - STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DES TVNIM [ROUPRET ET AL. 2020]

Attention dernière ligne, erreur de traduction ; il faut lire « Propose CTU or MRI in the 1st line assessment of macroscopic haematuria »

Recommendations: Initial diagnostic assessment	Level
Perform a flexible cystoscopy if there is a suspicion of bladder cancer that has not been confirmed by an imaging examination.	Strong
The flexible cystoscopy should specify the number, size, topography, and appearance of the tumour and bladder mucosa.	Strong
Perform CTU or MRI when the cystoscopy reveals multiple and/or trigonal tumours or when there is a suspicion of NMIBC on clinical examination.	Weak
Perform routine urine cytology to detect high-grade lesions.	Weak
Propose CTU or MRI as 1st line treatment in the assessment of macroscopic haematuria.	Weak

Recommendations: Initial TURBT diagnosis	Level
The resection should be complete and deep (presence of bundles of the detrusor muscle).	Strong
TURBT should be performed en bloc, if possible.	Weak
Perform randomised biopsies of optically healthy mucosa in case of positive urine cytology without visible lesions, or in case of optically abnormal areas suggestive of carcinoma in situ.	Strong
When available, hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy is recommended for the first resection (diagnostic tool) of NMIBC and to identify CIS.	Strong
When available, NBI is recommended during TURBT.	Strong
Administer early postoperative IVCT, ideally within 2 hours and no more than 24 hours after the first TURBT and in the absence of haematuria and/or bladder perforation, for: - a maximum of 7 tumours, < 3 cm and presumed to be pTa G ≤ 2 or T1 G1 (negative cytology) - a single tumour ≥ 3 cm and presumed to be pTa G ≤ 2 or T1 G1 (negative cytology)	Strong
When early postoperative IVCT is not recommended, initiate continuous saline irrigation after TURBT.	Weak
Analyse all TURBT specimens for the diagnosis of BC: stage, grade and histology.	Strong
A second-look TURBT should be performed after TURBT that is considered to be complete only in case of stage pT1 tumour.	Strong

FIGURE 10 : MODALITES DE SUIVI DES TVNIM [ROUPRET ET AL. 2020]

	Cystoscopy	Cytology	CTU
Low risk	- 3rd and 12th month, then - annually for 5 years	No	Not systematic*
Intermediate risk	- 3rd and 6th month, then - every 6 months for 2 years, then - annually for at least 10 years	Yes	
High risk	- 3rd and 6th month, then - every 3 months for 2 years, then - every 6 months up to 5 years - then every year for life	Yes	Annually

* An annual CT scan is recommended for high-risk tumours

TVIM

D'après ces recommandations, la **prise en charge diagnostique des TVIM** s'appuie sur :

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

- **la résection transurétrale de la vessie (RTUV)** : les principes de la RTUV sont les mêmes que ceux d'une TVNIM et sont décrits dans ce chapitre. La réalisation de biopsies de l'urètre prostatique n'est plus recommandée en pratique courante car elle ne conditionne pas le type de dérivation urinaire choisi.

- **l'histologie**

D'après ces recommandations, la **surveillance des TVIM** dépend de la prise en charge thérapeutique initiale (cystectomie ou traitement conservateur) (cf. Figure 11).

FIGURE 11 : SURVEILLANCE DES TVIM

		Examens recommandés	Fréquence	Grade
Après cystectomie	Si pT2	• **TDM TAP** • **Biologie***	• à 3 et 6 mois, • puis tous les 6 mois (pendant 2 ans) • puis tous les 6-12 mois (à vie)	
	Si pT3-T4 et/ou pN+	• **TDM TAP** • **Biologie***	• tous les 3 mois (pendant 1 an) • puis tous les 6 mois (pendant 5 ans) • puis tous les 6-12 mois (à vie)	
	Si urètre en place	• **Urétroscopie**	• annuelle (5 ans)	
Après traitement conservateur (RTUV + radio-chimiothérapie)		• **Cystoscopie** • **Cytologie urinaire** • **TDM TAP**	• tous les 3 mois (pendant 2 ans) • puis tous les 6 mois (jusqu'à 5 ans) • puis tous les 12 mois (à vie) • Idem pT3-T4 après cystectomie	

► Etat des lieux des pratiques actuelles

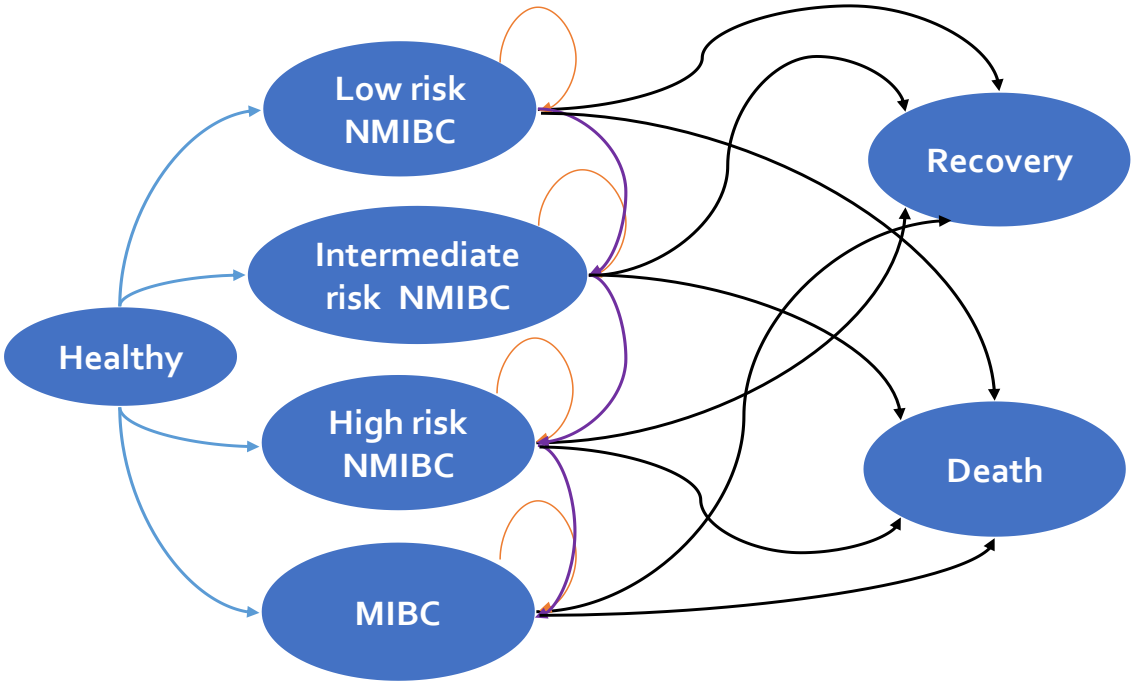
Le nombre de cystoscopies réalisées annuellement dépend des recommandations qui sont appliquées par pays ainsi que de la prévalence (incidence cumulée – mortalité – rémission) (cf. Figure 12).

Sur la base de données d'incidence anglaises et des recommandations de l'EAU, une étude a estimé le nombre annuel de cystoscopies dans le suivi des TVNIM à 78 472 (cf. Figure 13).

En France, les urologues réalisent chaque année un peu plus de 500 000 fibroscopies vésicales (primo diagnostic, suivi des TVNIM et des TVIM), incluant près de 40 000 résections endoscopiques de vessie (cf. Figure 13).

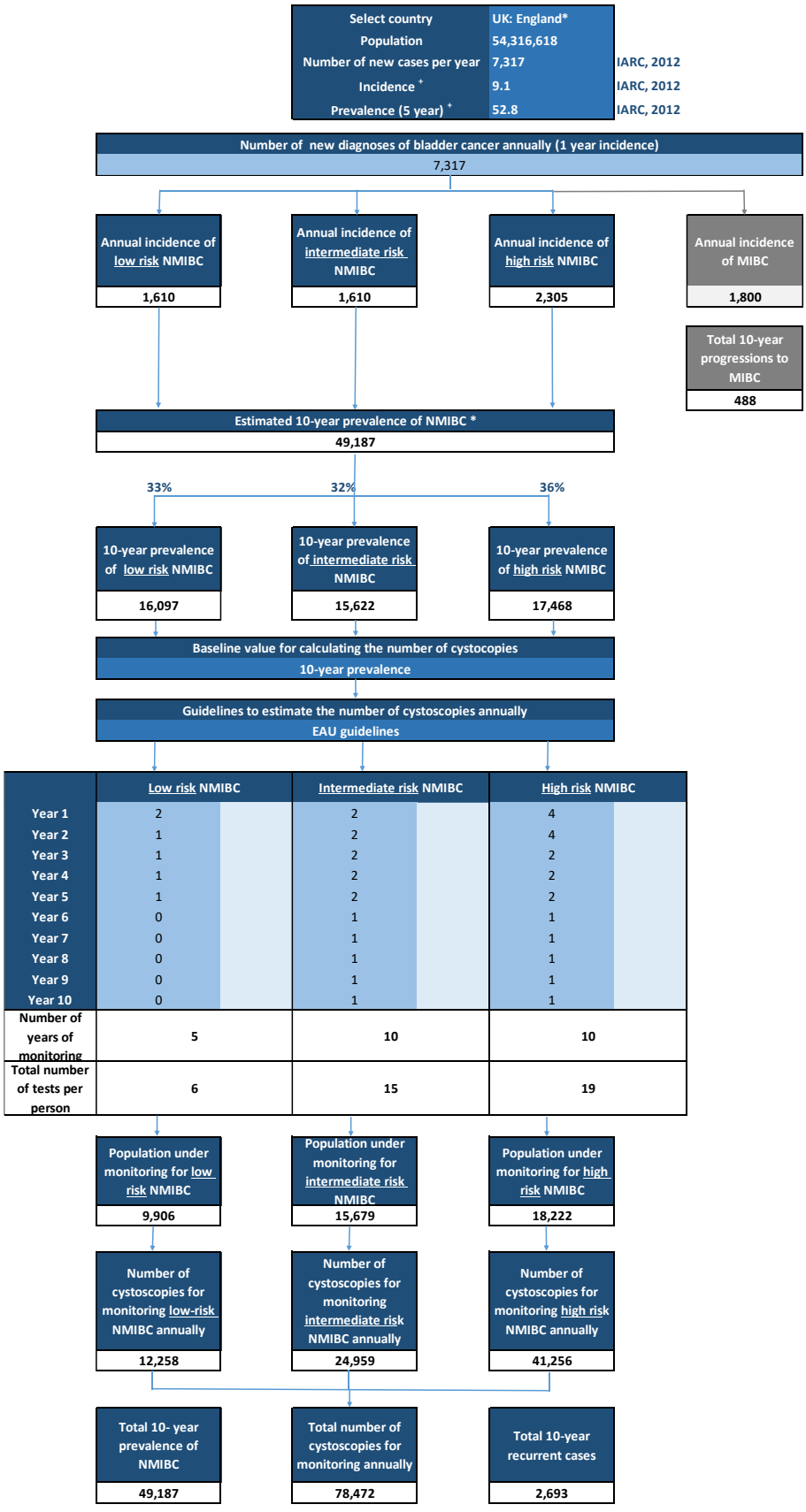
Une enquête à destination des urologues européens, ayant pour objectif d'évaluer les pratiques relatives à la prise en charge des TVNIM et leur concordance avec les recommandations 2013 de l'EAU, suggère que la cystoscopie (60–97%) et l'échographie (42–95%) étaient les techniques diagnostiques les plus employées [Hendricksen et al. 2019]. **Les patients avec des tumeurs TVNIM à faible risque semblent excessivement suivis et ceux avec des TVNIM à haut risque ne semblent pas suffisamment suivis.**

FIGURE 12 : SCHEMA ILLUSTRANT L'EVOLUTION DES PATIENTS DANS DIFFERENTS GROUPES A RISQUE DE TUMEURS DE LA VESSIE SUR UNE PERIODE DE 10 ANS - MODELE QUI A PERMIS D'ESTIMER LE NOMBRE DE CYSTOSCOPIES REALISEES / AN [6]



6 Abstract poster "Modelling the burden of non-muscle-invasive bladder cancer in Europe – Aquarius population" - Andres I. Vecino-Ortiz, Rebecca E. Glover, Elisabeth J. Adams.

FIGURE 13 : DONNEES ANGLAISES : SUIVI PAR CYSTOSCOPIES SELON LES RECOMMANDATIONS DE L'EAU[7]



[7] D'après une communication « Modelling the burden of non-muscle-invasive bladder cancer in Europe" - Andres I. Vecino-Ortiz, Rebecca E. Glover, Elisabeth J. Adams"

FIGURE 14 : NOMBRE DE RESECTIONS (RTUV) POUR TUMEUR DE VESSIE (C67) - ONDU PMSI 2010-2016

Année	Nombre de RTUV
2010	36054
2011	36844
2012	37267
2013	38363
2014	39837
2015	40933
2016	41843

4.3 Enjeux / justification du projet

Après le rappel ci-dessus des recommandations existantes, nous vous présentons ci-après les limites de chacun des examens recommandés (faible sensibilité ou spécificité, geste invasif), ce qui justifie ce travail d'évaluation de la place et de l'intérêt des biomarqueurs, de la cystoscopie par luminofluorescence[8] et de l'IRM dans la stratégie de prise en charge des tumeurs de la vessie.

► Détection de cancer de la vessie

La cytologie urinaire

Le diagnostic de tumeur de vessie peut être suspecté par l'examen cytologique des urines, mais n'est confirmé que par l'analyse du matériel issu d'une résection endoscopique de vessie (tissu vésical). Pour la cytologie urinaire (frottis urinaire), la reconnaissance des cellules malignes dépend du degré de malignité et de l'expérience du pathologiste, ce qui rend la **reproductibilité limitée**. Elle s'appuie sur 3 critères : recherche d'un **hyperchromatisme**, identification des **anomalies du contour nucléaire** et évaluation du **rapport nucléo-cytoplasmique**. La sensibilité de l'examen cytologique des urines dépend du grade de la tumeur ; elle est forte pour les tumeurs de haut grade (Se > 84%) mais faible pour les tumeurs de bas grade (entre 10 et 20%). Cet examen est donc performant principalement pour la recherche d'une tumeur vésicale de haut grade. Par contre, il est peu performant pour le diagnostic des tumeurs vésicales de bas grade qui ne comportent que peu d'anomalies cyto-nucléaires.

L'endoscopie vésicale (cystoscopie ou fibroscopie)

L'endoscopie vésicale est un examen qui permet à l'urologue de visualiser la vessie et l'urètre. Elle est pratiquée soit dans le cadre du diagnostic, soit dans le cadre de la surveillance d'une tumeur de vessie. Cet examen est privilégié lorsque des doutes ou antécédents sérieux sont mis en évidence. L'endoscopie vésicale entraine systématiquement l'organisation d'une biopsie des lésions suspectes, afin de confirmer – ou infirmer - le diagnostic de cancer par l'analyse histologique. Si les lésions papillaires sont bien reconnues par l'endoscopie vésicale, les lésions en muqueuse plane sont plus difficiles à caractériser. Il est donc parfois utile de réaliser un examen cystoscopique en lumière de fluorescence qui permet de renforcer les contrastes visuels entre les cellules bénignes et malignes par l'interaction d'une lumière spécifique sur un agent photo-sensibilisant ayant une affinité pour les cellules tumorales. Le seul photo-sensibilisant ayant l'AMM en France est l'hexyl–aminolevulinate (Hexvix®). L'acte est coté, mais le produit a été placé hors de la « liste en sus » qui assurait son financement. De ce fait, la rentabilité de cet acte pour l'établissement de soins est déficitaire. La diffusion de cette technique est donc peu aboutie en France et réservée à certaines équipes.

► Suivi des TVNIM

Les tumeurs de la vessie TVNIM sont une maladie hautement récidivante, le taux de récidive pouvant atteindre 70% dans les 5 ans après la résection endoscopique initiale. La résection est éventuellement suivie d'instillations intra-vésicales (MMC ou BCG) pour limiter le risque de

[8] Cette question a fait l'objet d'un travail parallèle non rapporté ici.

récidive ou de progression. Un suivi régulier est donc indispensable pour détecter toute récidive ou progression de la maladie le plus précocement possible. Le traitement et la fréquence du suivi des TVNIM sont adaptés au risque de récidive ou progression de la maladie déterminé selon le score de l'EORTC[9]. A noter qu'aujourd'hui, les TVNIM sont classées en deux groupes : risque faible ou risque élevé de progression (anciennement faible, intermédiaire ou élevé).

Les critères pronostiques intègrent (cf. Figure 15) :

- le stade tumoral : les tumeurs T1 et Tis sont plus à risque de progression que les tumeurs Ta ;
- et le grade des cellules tumorales (cf. Figure 16) : l'aspect de la cellule et sa différentiation permettent de classer les tumeurs en haut grade et bas grade. La classification haut grade - bas grade est récente et remplace progressivement la classification de l'OMS 1973 qui distinguait des grades 1, 2 et 3 de gravité croissante.

FIGURE 15 : ESTIMATION DU RISQUE ET DE RECIDIVE DES TUMEURS DE DE VESSIE [PFISTER ET AL. 2013]

Risque	Caractéristiques tumorales
Faible	Premier diagnostic et Ta et bas grade ou LMP (*low malignancy potential*) (grade 1) et unique et diamètre < 3 cm
Intermédiaire	Ta bas grade ou LMP (grade 1-2) multifocale et/ou récidivante,T1 bas grade (grade 1-2)
Élevé	Haut grade (grade 3) (quel que soit le stade) ou T1 récidivante ou CIS

FIGURE 16 : CLASSIFICATION DE L'OMS RELATIVE AU GRADE DES TUMEURS DE VESSIE : 1973 ET 2004/2016 [BABJUK ET AL. 2017]

1973 WHO grading system
Urothelial papilloma
Grade 1: Well differentiated
Grade 2: Moderately differentiated
Grade 3: Poorly differentiated
2004/2016 WHO grading system [papillary lesions]
Urothelial papilloma (completely benign lesion)
PUNLMP
LG papillary urothelial carcinoma
HG papillary urothelial carcinoma
Flat lesions (2004 WHO grading system)
Urothelial proliferation of uncertain malignant potential (arcinia hyperplasia)
Reactive atypia (flat lesion with atypia)
Atypia of unknown significance
Urothelial dysplasia
Urothelial CIS (always HG)
CIS = carcinoma *in situ*; HG = high grade; LG = low grade; PUNLMP = papillary urothelial neoplasm of low malignant potential; WHO = World Health Organisation.

[9] European Organization for Research & Treatment of Cancer

En cas de tumeurs de vessie de bas grade, le taux de récidive à 5 ans se situe aux alentours de 55% alors qu'en cas de haut grade, ce taux est de 70%. Les récidives sont donc très fréquentes et imposent une surveillance fondée sur :

- la cytologie urinaire (peu sensible en cas de bas grade) ;
- la fibroscopie (geste invasif, voire agressif).

Bien qu'elles soient de moins mauvais pronostic que les TVIM, les TVNIM nécessitent un suivi régulier sur le long terme par cystoscopie qui peut altérer de manière significative la qualité de vie des patients [Smith et al. 2018].

Au total :

- la cytologie urinaire présente une bonne sensibilité pour les tumeurs de haut grade (plus de 90% dans la détection du CIS) ; elle souffre d'une sensibilité médiocre pour les tumeurs de bas grade et d'une mauvaise reproductibilité. Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur en tout point de la voie excrétrice urinaire (calice, pyélon, uretère, vessie ou urètre). Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'une tumeur.
- la cystoscopie est une exploration invasive et pouvant sous-estimer des lésions planes par manque de sensibilité ; elle s'avère douloureuse pour un tiers des patients et induit un risque d'infection urinaire de 10%.
- Moins de 20% des patients avec une hématurie macroscopique et moins de 5% avec une hématurie microscopique présentent un cancer urothélial. Il apparaît donc important de réduire les examens invasifs et coûteux chez les patients se présentant avec une hématurie et de les réserver aux patients avec une forte suspicion de cancer urothélial.

► Place des biomarqueurs

De nombreux biomarqueurs sériques, urinaires ou tissulaires ont été développés pour réduire le nombre de cystoscopies ou remplacer la cytologie urinaire. Pour autant, aucun de ces tests n'a fait, à ce jour, l'objet de recommandations cliniques du fait de leur performance diagnostique insuffisante au moment de leur évaluation.

L'objectif commun de ces outils biologiques utilisés seuls ou associés (nomogrammes) à d'autres outils (clinique, radiologique) est de répondre à la nécessité d'adapter la prise en charge des patients atteints de cancer afin d'éviter de proposer des examens qui pourraient être considérés comme « inutiles » s'ils avaient une très haute probabilité de s'avérer négatifs, sans pour autant manquer la détection de cancers significatifs.

De manière générale, ces biomarqueurs auraient une place :

- en cas de suspicion clinique de cancer
- dans le suivi à la recherche d'une récidive ou d'une progression
- dans la prédiction de l'agressivité tumorale

Le diagnostic précoce des cancers de la vessie à haut risque permettrait d'optimiser la prise en charge des patients atteints d'un cancer, avec un bénéfice direct attendu en termes de

survie. Les biomarqueurs auraient une place pour améliorer de façon non invasive la détection et le suivi des TVNIM :

- seuls en l'absence de cystoscopie ± cytologie
- en association avec la cystoscopie ± cytologie

Sur le plan clinique, ces tests permettent d'améliorer le diagnostic précoce des tumeurs de la vessie afin d'optimiser la prise en charge des patients. Ils pourraient être utiles pour alléger le suivi (fibroscopie et cytologie) sans perte de chance pour le patient. Cette optimisation de la prise en charge vise **à épargner au patient les risques encourus** lors de la pratique des endoscopies vésicales, tout en maintenant une stratégie diagnostique et de suivi de qualité.

En effet, l'endoscopie vésicale peut s'accompagner de complications ou effets indésirables tels que des saignements urinaires transitoires ou une infection urinaire. Un besoin urgent d'uriner à répétition peut persister quelques heures après la fin de l'examen, associé à des sensations de brulures lors de la miction. Quant aux biopsies ou résections trans-urétrales de vessie (RTUV), outre l'anesthésie nécessitée pour leur réalisation, les risques sont ceux de l'endoscopie ; éventuellement une hématurie faisant suite à la résection voire une infection.

Ainsi, les biomarqueurs dans le cancer de la vessie permettraient de réduire les coûts et d'améliorer la prise en charge des patients et leur qualité de vie en leur évitant des procédures invasives.

Synthèse
Au total, ce travail devra donc permettre d'évaluer la validité et l'utilité clinique de ces outils, permettant : • d'améliorer le diagnostic et la stadification ; • d'éviter les endoscopies qui s'avèreraient négatives et limiter leurs effets collatéraux ; • de réduire le nombre des différentes autres procédures diagnostiques en apportant un argument de non-pertinence. **Cette expertise devra permettre la modification des stratégies diagnostique, thérapeutique et de suivi du patient avec plusieurs impacts :** • Amélioration de la sécurité de la prise en charge • Optimisation de l'organisation des soins/pratiques professionnelles • Accès pour les patients à une technologie de santé innovante (actes biologiques innovants) • Optimisation du panier de soins remboursables (pertinence des soins) : moindre utilisation d'autres actes. • Propositions de lancement d'un protocole « forfait innovation[10] »

[10] Le RIHN (Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature) constituait un soutien à l'innovation » par une prise en charge précoce et transitoire d'actes innovants de biologie médicale et d'anatomocytopathologie. Il était conditionné à la réalisation d'un recueil prospectif et comparatif de données pour valider leur efficacité, utilité clinique et médico-économique et faciliter leur évaluation ultérieure par la Haute Autorité de Santé (HAS), en vue de leur valorisation. Le RIHN a été remplacé par le « forfait innovation » (article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale, pour les dispositifs médicaux et les actes).

4.4 Objectifs

► Actualisation du référentiel du CCAFU

En France, les pratiques actuelles s'appuient sur les recommandations de bonne pratique actualisées fin 2020 par le comité multidisciplinaire de cancérologie de l'association française d'urologie (CCAFU) associant AFU, SFRO, GETUG, SFP, AFCE et SFR/SIGU [Rouprêt et al. 2020]. **Le référentiel du CCAFU** sur le cancer de la vessie dresse un état des lieux exhaustif et actualisé des connaissances sur les stratégies diagnostiques et thérapeutiques et les modalités d'application des techniques impliquées dans la prise en charge de ce cancer. Il est le support de la plupart des réunions de concertations pluridisciplinaires d'uro-oncologie (RCP) en France. Les premières recommandations du CCAFU ont été validées et publiées en 1998, mises à jour intégralement en 2001, 2002, 2004, 2007, 2010, 2013, 2016, en 2018 puis en 2020 [Roupret et al. 2016] [Roupret et al. 2018] [Rouprêt et al. 2020].

D'après les règles méthodologiques requises [Kassab-Chahmi D. & Méjean A. et al. 2016], les recommandations sont actualisées dès que de nouvelles données pouvant entraîner un changement dans les pratiques sont identifiées. Pour ce faire, une veille bibliographique et/ou des enquêtes de pratiques sont conduites ; les questions pour lesquelles de nouvelles données publiées pourraient entraîner une modification des conclusions ou une augmentation du niveau de preuve sont identifiées pour mise à jour.

À ce jour, ce processus a abouti à l'identification de plusieurs questions cliniques ciblées nécessitant une actualisation dont les 5 questions suivantes sur l'étape du diagnostic et celle du suivi du cancer de la vessie :

1. Place des biomarqueurs dans le diagnostic initial du cancer de la vessie ;
    - En cas de suspicion clinique (hématurie, …)
    - En cas d'une exposition professionnelle ou du dépistage en médecine du travail pour les hommes ou femmes exposés ;
2. Place des biomarqueurs dans la prédiction de l'agressivité (stade, grade) du cancer de la vessie ;
3. Place des biomarqueurs dans le suivi des TVNIM (progression ou récidive) ;
4. Place de l'IRM dans la détection des formes agressives et dans le suivi des TVNIM ; comparaison avec les biomarqueurs, lorsque ces données existent.

Cette revue systématique permet de mettre à jour les recommandations sur la « place des biomarqueurs diagnostiques, de la cystoscopie et de l'IRM dans l'arbre décisionnel relatif au primodiagnostic des tumeurs de la vessie et au suivi des TVNIM. »

En plus de ces questions cliniques pour lesquelles des recommandations de bonne pratique sont élaborées par le groupe de travail, une autre revue systématique relative aux **données épidémiologiques des TVNIM** a été conduite afin de déterminer le volume de patients concernés par l'usage de ces biomarqueurs. Il s'agit d'une information attendue par la HAS contribuant à l'évaluation de ces tests par le CNEDiMTS.

► Autres actions

Cette revue de la littérature sera la base de plusieurs actions:

- le dépôt auprès de la HAS d'une **demande de « forfait innovation »** pour l'évaluation de l'utilité de certains de ces biomarqueurs (e. i. VisioCyt) dans la stratégie diagnostique du cancer de la vessie ;
- la communication à la HAS des arguments scientifiques sur les **conditions de l'utilisation de ces biomarqueurs** ;
- une **évaluation médico-économique** afin de définir l'impact en termes de coût/efficacité et de discuter le volet organisationnel de la stratégie diagnostique optimale du cancer de la vessie ;
- la **constitution d'une base de données par l'AFU** collectant les données cliniques d'indication, les résultats anatomopathologiques, les modalités techniques des tests biologiques, et examens d'imagerie et les modalités du suivi ou des traitements induits pour les tumeurs de la vessie. Cette base produira des informations « de vraie vie » sur les tests réalisés et leur utilité respective. Cet outil permettra dans l'avenir l'évaluation des futurs tests biologiques proposés, des innovations techniques ou médicamenteuses et des nouvelles séquences de prise en charge… ;
- la constitution de **documents d'information** destinés aux médecins généralistes et aux patients ainsi qu'à l'ensemble des co-intervenants dans la prise en charge du cancer de la vessie ;
- **la conduite d'études cliniques** portant notamment sur l'épidémiologie des TVNIM, l'évaluation de la performance de ces tests dans le diagnostic, la prédiction du stade et de l'agressivité de la tumeur, la prédiction de la récidive des tumeurs de la vessie sur une population dont les examens de suivi de tumeurs de vessie par endoscopie et cytologie sont négatifs, voire sur une population regroupant à la fois les patients en primo diagnostic et les patients en suivi de TV.

► Délimitation du thème

Cette expertise a pour objectif d'identifier, sur la base d'une revue systématique des données scientifiques de la littérature, les informations susceptibles :

- de modifier les recommandations établies ou leur niveau de preuve/gradation ;
- d'analyser leur impact sur ces recommandations ;
- d'informer les utilisateurs sur la validité des anciennes recommandations et sur un éventuel changement de leur niveau de preuve ;
- de fournir à la HAS les arguments scientifiques nécessaires permettant l'inscription d'un acte à son programme de travail en vue de l'obtention d'un code d'acte :
    - ce code permettrait le suivi des conditions de son utilisation sur les bases de consommation de soins de l'assurance maladie (SNIIRAM),
    - et la mesure de son impact en termes de prise en charge médicale induite et son éventuelle prise en charge par l'Assurance maladie.

Avant d'être utilisé dans la pratique clinique, un biomarqueur doit franchir un certain nombre d'étapes de validations analytiques, cliniques et réglementaires, notamment :

- la disponibilité d'un échantillon collecté, acheminé et conservé selon des méthodes standardisées et reproductibles (données pré-analytiques) ;

- la standardisation et le contrôle qualité de la méthode d'analyse qui doit garantir reproductibilité et précision (données analytiques) ;

- la production de données cliniques pertinentes, de préférence prospectives, incluant des populations indépendantes (validation interne et validation externe), montrant que le biomarqueur évalué est lié à un critère de jugement (outcome) donné (ex : progression biochimique), de manière statistiquement indépendante des autres marqueurs (en analyse multivariée incluant les facteurs cliniques et pathologiques standards) et suffisamment discriminante (odds ratio ou hazard ratio ou aire sous la courbe : AUC-ROC) ou avec une valeur ajoutée par rapport à un ou plusieurs des marqueurs précédemment validés dans la même indication.

Ce rapport a donc pour objectif **d'actualiser les connaissances** sur les biomarqueurs diagnostiques impliqués dans la prise en charge des tumeurs de la vessie. Cette revue de la littérature devra permettre, pour les marqueurs d'intérêts sélectionnés :

- de décrire les techniques d'analyse sous leurs aspects pré-analytiques, analytiques et post-analytiques ;
- d'évaluer le niveau de preuve pour leur valeur diagnostique (primo diagnostic et suivi).

Ne seront pas considérés dans le cadre de cette expertise les biomarqueurs évalués dans :

- le dépistage (hors population à risque d'exposition professionnelle) ;
- la décision clinique ;
- la réponse aux traitements (chimiothérapie néo adjuvante, immunothérapie), notamment les profils d'expression moléculaire (luminal, luminal papillaire, luminal infiltré, basal épidermoïde et neuronal) qui ont été précédemment décrits ; ou les marqueurs prédictifs de réponse aux instillations intravésicales (BCG, …).

A l'issue de cette revue systématique,

- une synthèse des conclusions est proposée afin d'engager une réflexion autour de l'intégration de ces biomarqueurs dans des arbres décisionnels et produire des recommandations de prise en charge permettant ainsi l'inscription des biomarqueurs d'intérêt dans les indications spécifiées à la NABM (nomenclature des actes de biologie médicale) ou à défaut l'inscription de certains, le RIHN étant suspendu, en forfait innovation ;
- a été identifié le type d'études cliniques à promouvoir afin de conduire à une amélioration du niveau de validation de chacun de ces biomarqueurs.

Les critères PICO sont reportés dans le Figure 17.

FIGURE 17 : CRITERES PICO

Biomarqueur	Population (patients adultes) + population à risque d'exposition professionnelle	Intervention comparée	Outcomes (critère de jugement)
VisioCyt®	Primo diagnostic Suivi des patients avec antécédent de cancer vésical	Cytologie Cystoscopie ± histologie	Performances diagnostiques (Se, Sp, VPP, VPN, AUC-ROC), utilité clinique, bénéfice clinique net
Xpert®Bladder	Suivi des TVNIM	Cytologie	

		Cystoscopie ± histologie	
BTA stat®	Primo diagnostic Suivi	en association avec la cytologie vs cytologie seule	
BTA TRAK™			
NMP22 BC®	Suivi	Cytologie Cystoscopie ± histologie	
NMP22® BladderChek® Test	Primo diagnostic Suivi		
ImmunoCyt™ / uCyt1+™	Suivi	en association avec la cytologie vs cytologie seule en association avec la cystoscopie vs cystoscopie seule	
UroVysion Bladder Cancer Kit®	Primo diagnostic Suivi des patients avec antécédent de cancer vésical	en association avec la cytologie vs cytologie seule	
ADXBLADDER™	Diagnostic et suivi	En association avec la cytologie vs cytologie seule En association avec la cystoscopie vs cystoscopie seule	
Urodiag®	Suivi des TVNIM	En association avec la cystoscopie vs cystoscopie seule	
IRM	Diagnostic Suivi	Biomarqueurs Cystoscopie Autres techniques d'imagerie diagnostiques ou critères clinico-pathologiques Exclusion : comparaison entre les différentes modalités techniques des IRM	Performances diagnostiques (Se, Sp, VPP, VPN, AUC-ROC), utilité clinique, bénéfice clinique net Taux de tumeur résiduelle à la première cystoscopie après la RTUV Récidive durant le suivi Temps jusqu'à la récidive Progression durant le suivi Exclusion : détection métastases, prédiction de réponse aux traitements

► Biomarqueurs évalués dans le cadre de cette expertise

Les biomarqueurs à évaluer dans le cadre de ce travail ont été sélectionnés sur la base des critères suivants (cf. Figure 18) :

- des données originales existent et/ou
- des études cliniques avec une réflexion méthodologique ont été menées et/ou
- un marquage CE/FDA a été attribué et/ou
- les mesures sont effectuées dans des laboratoires certifiés CLIA (ou prochainement certifiés).

L'évaluation de ces biomarqueurs est justifiée par :

- l'évolution des connaissances et sur leur éventuel impact dans la pratique clinique ;
- les disparités dans la pratique clinique qui pourraient ainsi en émerger et entraîner une éventuelle inégalité dans la pratique des soins ;
- l'absence de ce type d'évaluation au plan national.

FIGURE 18 : BIOMARQUEURS SELECTIONNES

BIOMARQUEUR (COÛT)	LABORATOIRE	PRELEVEMENT / ANALYTE	METHODE DE MESURE	ETAPE DE LA PRISE EN CHARGE PRECONISEE PAR LE FABRICANT	DONNEES REGLEMENTAIRES
VisioCyt®	VitaDX	Urine / cellule	Fluorescence numérisée (algorithme)	Diagnostic Suivi des patients avec antécédent de cancer vésical	Marquage CE le 6 février 2020 brevet européen EP 2449377 A1 brevet américain US 8597905 B2
Xpert®Bladder (165 $)	CEPHEID	Urine / mRNA	RT-PCR de 5 ARNm cibles (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10)	Suivi de la récidive des TVNIM	Marquage CE le 7 septembre 2016
BTA stat® (40 $)	Polymedco, Cortlandt Manor, New York	Urine / protéine	Test immunologique "Dipstick"/bandelette POC (Point Of Care) analysis	Suivi des récidives	Marquage FDA 08/10/1999
BTA TRAK™			ELISA 'sandwich'		Marquage FDA 15/04/1998
NMP22 BC® (25 $)	Alere (désormais Abbott)[11]	Urine / protéine	ELISA	Suivi	Marquage FDA 18/01/2000
NMP22® BladderChek® Test		Urine / protéine	Immunochromatographie POC (Point Of Care) analysis	Diagnostic et suivi des patients à haut risque	Marquage FDA 30/04/2002
ImmunoCyt™ / uCyt1+™ (200 $)	Scimedx, Denville, New Jersey	Urine / protéine	Immunocytofluorescence	Suivi des TVNIM en association avec la cystoscopie	Marquage FDA 23/02/2000
UroVysion Bladder Cancer Kit®	Abbott Molecular, Des Plaines, Illinois	Urine / ADN	FISH	Diagnostic et suivi	Marquage FDA 24/10/2005

[11] https://www.alere.com/fr/home/product-details/nmp22-test.html

(800 $)					Marquage CE (Inscrit sur le site du fabricant, mais date non retrouvée)
Cxbladder **(300 $)**	Pacific Edge Diagnostics (Australie, Singapour, Nouvelle-Zélande, USA)	Urine / mRNA	RT-PCR de 5 ARNm cibles (MDK, HOXA13, CDC2 (CDK1), IGFBP5, CXCR2)	Diagnostic et suivi	Marquage FDA Mars 2017
ADXBLADDER **(52 $)**	Arquer Diagnostics, Sunderland, Royaume-Uni	Urine / protéine	ELISA (détection de MCM5)	Diagnostic et suivi	Marquage CE 10 octobre 2017
Urodiag® **(100 $)**	Oncodiag, France	Urine / ADN	RT-PCR multiplex (détection de 4 mutations du gène FGFR3 (G372C, R248C, S249C, Y375C) et de la méthylation de l'ADN des gènes HS3ST2, SEPTIN9 et SLIT2	Diagnostic et suivi	Marquage CE 19 mai 2016

Les autres biomarqueurs ne répondant pas à ces critères ou ceux en phase de développement, décrits dans les différentes synthèses méthodiques et revues consultées, sont listés en Annexe 8. Biomarqueurs dans le cancer de la vessie. Ils pourront faire l'objet ultérieurement d'un travail complémentaire en fonction de l'émergence de nouvelles données pouvant suggérer un éventuel impact sur la prise en charge.

VisioCyt®

L'analyse repose sur une méthode spécifique de préparation, de coloration et d'observation de cellules urothéliales couplée à un traitement algorithmique par intelligence artificielle d'images provenant de lames de cytologie urinaire, numérisées en lumière blanche et en fluorescence. Ce test est fondé principalement sur la mise en évidence d'une population cellulaire normale et tumorale, combinant des critères morphologiques précis et reproductibles utilisés dans la classification de Paris et des critères liés au signal de fluorescence :

- le test VisioCyt® est considéré comme non satisfaisant pour évaluation lorsque le nombre de cellules urothéliales est très insuffisant (moins de 15 cellules), ou lorsque le signal de fluorescence est altéré (problème de numérisation ou effet smear[12])
- le test VisioCyt® est négatif en l'absence de cellules urothéliales tumorales selon les critères morphologiques et de fluorescence (cellules urothéliales d'aspect normal),
- le test VisioCyt® est positif et évoque la présence d'un carcinome urothélial pour les cytologies présentant des cellules urothéliales tumorales de haut grade ou de bas grade, selon les critères morphologiques et ou de fluorescence.

La mise en œuvre de ce test nécessite au préalable la préparation au Papanicolaou, d'un échantillon d'urine, à laquelle est couplée une numérisation de la lame à la fois en lumière blanche et en fluorescence prenant en compte la localisation du signal de fluorescence. La

[12] Réaction à une source lumineuse intense. Elle se traduit par une barre verticale.

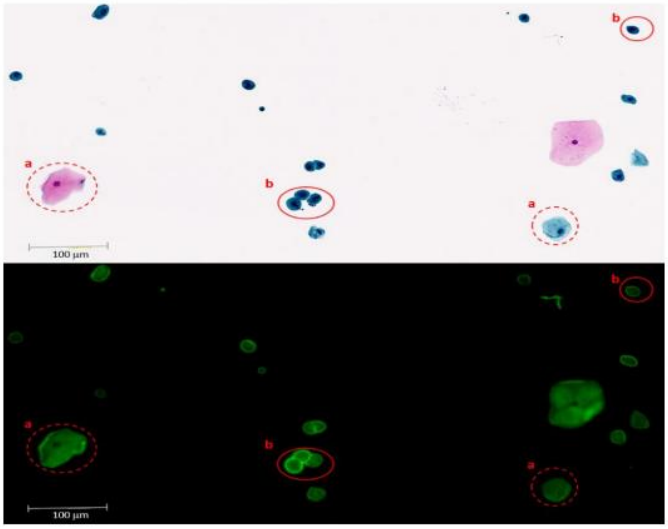
présence de fluorescence localisée de façon péri-membranaire sur les cellules urothéliales est corrélée à la malignité de celles-ci tandis que la présence d'une fluorescence intracellulaire uniforme est signe d'une cellule saine. Ainsi, l'observation en fluorescence permet de détecter des cellules cancéreuses habituellement considérées comme atypiques par l'anatomopathologiste, c'est-à-dire une cellule sur laquelle il ne pourrait habituellement pas statuer. Par conséquent, le test VisioCyt® permet de conserver les caractéristiques de la cytologie conventionnelle en lumière blanche, tout en apportant de nouvelles informations relatives à la structure cellulaire des cellules analysées via la fluorescence.

L'analyse logicielle de VisioCyt® repose sur des algorithmes d'apprentissage statistique ou « machine learning » et plus spécifiquement le « Deep Learning ». Il s'agit d'un ensemble de techniques mathématiques permettant aux algorithmes de résoudre des problèmes à partir de données sans avoir été explicitement programmés. Il permet ainsi de prédire un phénomène à partir d'observations passées. Cette méthode d'analyse fait l'objet d'un brevet européen EP 2449377 A1 et d'un brevet américain US 8597905 B2 (cf. Figure 19).

Sa principale retombée attendue est une augmentation de la sensibilité de l'examen cytopathologie des urines (frottis urinaire) grâce à l'intelligence artificielle et au double contrôle des lames (lumière blanche et fluorescence), avec pour conséquences attendues :

- une diminution du nombre d'endoscopies vésicales (liée à l'augmentation de la VPN et de la fiabilité de l'examen cytologique des urines en fluorescence) ;
- une amélioration du suivi des patients avec antécédent de cancer vésical traité antérieurement ;
- une réduction des coûts de traitements (diagnostic et thérapeutique).

FIGURE 19 : DETECTION DE CELLULES TUMORALES PAR SIGNAL DE FLUORESCENCE



Observation au microscope d'une cytologie urinaire colorée au Papanicolaou en fond clair en haut et en fluorescence en bas, d'un patient présentant des symptômes du cancer de la vessie (grossissement x20) :

a. cellules urothéliales saines dont le cytoplasme est de couleur rose ou bleu (en fond clair) ou uniformément fluorescent (en fluorescence)

b. cellules urothéliales malignes de forme arrondie dont le cytoplasme est uniformément en bleu (en fond clair) et présentant une fluorescence péri membranaire (en fluorescence).

Xpert®Bladder Cancer Monitor

Il s'agit d'un test urinaire, non invasif, qualitatif de diagnostic in vitro. Il a été développé pour améliorer l'évaluation clinique classique dans la surveillance de la récidive du cancer de la vessie chez les patients ayant précédemment reçu un diagnostic de tumeur de vessie TVNIM. D'après le fabricant, il doit être utilisé conjointement avec d'autres mesures cliniques pour évaluer la récidive de la maladie.

Pré-analytique : Le test Xpert® Bladder Cancer peut éventuellement être réalisé juste avant l'endoscopie de surveillance sur les urines collectées des patients pour le contrôle bactériologique par bandelette urinaire. Les échantillons d'urine doivent d'abord être traités avec le kit de réactif de transport d'urine Xpert® (Urine Transport Reagent Kit). Pour cela, 4,5 ml d'urine sont transférés dans le tube de réactif de transport d'urine (Urine Transport Reagent tube), à retourner trois fois pour mélanger. La pipette de transfert fournie avec le Xpert® Bladder Cancer Monitor est utilisée pour transférer 4 ml de l'urine traitée vers le compartiment à échantillons de la cartouche.

Analytique : C'est un test automatisé reposant sur l'amplification d'acides nucléiques par PCR en temps réel (RT-PCR) afin de mesurer qualitativement l'expression de 5 ARNm cibles (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10) en système fermé limitant les étapes de pipetage et tout risque de contamination (cf. Figure 20). ABL1 sert à contrôler l'adéquation des échantillons (Sample Adequacy Control, SAC). ABL1 s'assure que l'échantillon contient des cellules et de l'ARN humain. Un signal ABL1 positif est requis pour que le résultat du test soit valide. Un contrôle de la sonde (Probe Check Control, PCC) est inclus pour vérifier la réhydratation des réactifs, le remplissage du tube de PCR dans la cartouche, l'intégrité de la sonde et la stabilité du fluorochrome. Un contrôle interne de Cepheid (Cepheid Internal Control, CIC), conçu pour détecter l'inhibition associée à l'échantillon de la RT-PCR en temps réel, est inclus dans chaque cartouche.

Tous les réactifs nécessaires à la préparation des échantillons et à l'analyse par RT-PCR sont préchargés dans la cartouche. Les cellules présentes dans l'échantillon d'urine sont capturées sur un filtre et lysées par sonication. L'acide nucléique libéré est élué et mélangé avec les réactifs de RT-PCR déshydratés. La solution est ensuite transférée vers le tube de réaction pour la RT-PCR et la détection.

Post-analytique : Les traitements, analyses et interprétations de l'échantillon sont réalisés sur le système GeneXpert, instrument assurant le traitement des échantillons, l'amplification d'acides nucléiques (RT-PCR) et la détection de cibles moléculaires de façon automatisée [Wallace et al. 2018]. Le temps d'obtention du résultat est d'environ 90 minutes. Le résultat du test Xpert® Bladder Cancer Monitor est exprimé en POSITIF ou NÉGATIF suivant les résultats de l'algorithme d'analyse de discrimination linéaire (LDA) effectué sur les systèmes d'instrument GeneXpert®. La conclusion du test indique également si le test est valide / invalide ou présence d'erreur ou l'absence de résultat (cf. Figure 20).

D'après le fabricant, son principal bénéfice clinique attendu réside dans l'amélioration de la surveillance du risque de récidive d'une tumeur de vessie chez les patients suivis pour une TVNIM. Il permettrait de mieux évaluer la récidive de la maladie et pourrait entraîner la diminution du nombre d'endoscopies vésicales.

FIGURE 20 : PROCEDURE DE L'ANALYSE DES URINES PAR LE TEST XPERT®BLADDERCANCER MONITOR

Cxbladder™

Le test permet de quantifier les ARNm de 5 biomarqueurs impliqués dans différentes voies de la cancérogénèse (migration, prolifération, angiogenèse, différenciation, inflammation, apoptose : MDK, HOXA13, CDC2 (CDK1), IGFBP5 et CXCR2) et incorpore cette information dans un algorithme incluant des variables cliniques (primodiagnostic vs récidive et le temps depuis la dernière RTUV) afin de calculer un score binaire (négatif vs positif). Le test emploie ainsi une stratégie diagnostique permettant d'éliminer ou non la présence d'un cancer urothélial. D'après le fabricant, il est préconisé dans le primodiagnostic et dans le suivi des tumeurs de vessie.

ADXBLADDER™

ADXBLADDER est un test urinaire qui détecte par ELISA les protéines MCM5 (Minichromosome Maintenance 5 Protein) dont la présence dans les culots urinaires permettrait d'indiquer la présence de tumeurs de vessie. MCM5 est un ensemble de protéines qui sont produites dans les cellules durant la réplication. Les cellules prolifératives expriment un taux élevé de ces protéines par comparaison aux cellules non cancéreuses. Les TVIM et les TVNIM expriment MCM5 au niveau de toutes les couches urothéliales incluant les cellules épithéliales superficielles, ce qui fait de la mesure de ces protéines dans les urines un indicateur de détection tumorale.

Le kit ELISA, commercialisé par ARKER Diagnostics®, permettrait en complément de la cytologie et de la cystoscopie de consolider le diagnostic chez les patients avec hématurie et symptômes de suspicion au niveau du bas appareil urinaire. D'après le fabricant, le test aurait aussi une utilité dans le suivi des patients après traitement. Le test nécessite la miction complète, et peut être réalisé avec au moins 10 mL d'urine. Un seul prélèvement suffit pour l'analyse. La miction complète est recommandée pour assurer les meilleures performances du test.

Urodiag®

Il s'agit d'un test urinaire dédié au suivi des TVNIM à risque faible, intermédiaire ou élevé. Le test intègre une analyse génétique et épigénétique par RT-PCR quantitative multiplex. Il comprend 2 types de mesure :

- détection de 4 mutations du gène FGFR3 (R248C, S249C, G372C, Y375C) et
- détection de la méthylation : quantification du taux de méthylation de l'ADN des gènes HS3ST2, SEPTIN9 et SLIT2.

Le protocole d'utilisation du Kit[13] comprend la filtration des échantillons d'urine, extraction et de purification d'ADN, conversion de l'ADN par le bisulfite de sodium et la PCR Multiplex.

Les résultats, intégrés dans un logiciel, sont rendus de la manière suivante:

Mutation	Methylation score	Result
POSITIVE	POSITIVE	POSITIVE
POSITIVE	NEGATIVE	
NEGATIVE	POSITIVE	
NEGATIVE	NEGATIVE	NEGATIVE

BLADDER TUMOR ANTIGEN (BTA)[14]

Le BTA utilise des anticorps monoclonaux permettant la détection du hCFHrp (human complement factor H-related protein) et du « complement factor H ». Ces facteurs jouent un rôle d'inhibition dans la voie accessoire du complément participant à la lyse des cellules reconnues étrangères à l'hôte. Ils autorisent ainsi l'échappement des cellules tumorales au système immunitaire. Il existe 2 types de dosage :

- **dosage qualitatif (BTA stat®)** : il s'agit d'un dosage immuno-chromatographique avec utilisation d'anticorps monoclonal détectant l'antigène tumoral de vessie 5 minutes après avoir déposé 5 gouttes d'urine mictionnelle dans le puits d'un dispositif jetable. D'après le fabricant, il est utilisé en association avec la cystoscopie dans le suivi des patients présentant une tumeur de la vessie pour la détection de récidives notamment à un stade/grade précoce qui seraient manquées par la cystoscopie ;

- **dosage quantitatif (BTA TRAK™)** : il s'agit d'un test immuno-enzymatique utilisant 2 anticorps monoclonaux différents, spécifiques du BTA. Les réactions sont évaluées quantitativement par étude de l'absorption d'un rayon de 405 nm, cette absorption étant proportionnelle à la concentration de l'antigène retenu par les anticorps spécifiques.

[13] http://www.oncodiag.fr/fichiers_site/a6113onc/contenu_pages/URODIAG_FR.pdf
[14] https://www.polymedco.com/bta-stat-test.php

URINARY NUCLEAR MATRIX PROTEIN (NMP22 BC® test kit)

Il s'agit d'un dosage quantitatif immuno-enzymatique (Technique ELISA) destiné, dans le cadre du suivi des tumeurs de la vessie, à la détermination quantitative in vitro de la protéine nucléaire de l'appareil mitotique (NuMA) dans des échantillons d'urine fraîchement émise stabilisée. La protéine NuMA est un composant présent en abondance dans les protéines de la matrice nucléaire (NMP22). En effet, la matrice nucléaire définit la structure tridimensionnelle du noyau cellulaire et contrôle sa morphologie. Elle possède un rôle important dans la réplication et la transcription de l'ADN en ARN, ainsi que l'organisation et l'expression des gènes. En cas de distribution anormale des chromatides durant la mitose (cas des tumeurs de vessie), on observe une concentration de la matrice nucléaire 10 à 25 fois plus élevée que celle d'un urothélium normal responsable d'une prolifération cellulaire anarchique. Ainsi, d'après le fabricant, le test permet de suivre une éventuelle augmentation de la concentration de la matrice nucléaire attestant d'une éventuelle prolifération cellulaire anarchique.

NMP 22 n'est pas spécifique des cellules cancéreuses mais présente dans l'appareil nucléaire de toutes les cellules de l'organisme. La valeur seuil qui permettrait de définir un résultat normal ou pathologique n'est pas encore consensuellement établie. La valeur seuil de 6,4 U/ml est actuellement la plus utilisée.

URINARY NUCLEAR MATRIX PROTEIN (NMP22® BladderChek® test)[15]

Il s'agit d'un test qualitatif immuno-chromatographique préconisé par le fabricant pour la détection du cancer chez les patients à haut risque et dans le cadre du suivi des tumeurs de la vessie, lorsqu'il est associé aux procédures diagnostiques standard. Les résultats, disponibles en 30 minutes au chevet du patient, sont connus au cours de la même visite.

ImmunoCyt™ / uCyt1+™

ImmunoCyt™/ uCyt+™ utilise une technique d'immuno-cytofluorescence reposant sur la combinaison de 2 anticorps (M344 et LDQ10) marqués à la fluoroscéine et d'un anticorps (19A211) marqué au Texas red. Ces anticorps reconnaissent des antigènes préférentiellement exprimés par les cellules tumorales vésicales. Le but de ce test, utilisé conjointement à la cytologie urinaire conventionnelle, est d'améliorer la sensibilité de cette dernière, particulièrement pour les tumeurs de stade ou de grade peu élevés. Les cellules collectées dans l'urine du patient sont fixées sur une lame de verre puis la lecture des résultats se fait grâce à un microscope à fluorescence. Cela nécessite donc un personnel qualifié et une variabilité inter-opérateurs est possible. Ce test est préconisé par le fabricant dans un contexte de suivi des tumeurs de la vessie en association avec la cytologie urinaire et la cystoscopie.

UROVYSION®

Il s'agit d'un marqueur non protéique, à la différence de la majorité des autres marqueurs identifiés ci-dessus. En effet, certains chromosomes des cellules vésicales tumorales possèdent des altérations. Ces anomalies génétiques sont mises en évidence dans les

[15] https://www.alere.com/fr/home/product-details/nmp22-bladderchek.html

cellules exfoliées dans l'urine par la technique d'hybridation in situ en fluorescence ou FISH (*fluorescence in situ hybridization*). Le kit commercialisé par Abbott[16] contient des sondes d'ADN qui détectent l'aneuploïdie dans les chromosomes 3, 7 et 17 ainsi que la perte du locus 9p21 à partir d'échantillons urinaires. La technique FISH recherche des anomalies au niveau nucléaire et n'est pas affectée par d'autres pathologies non tumorales. Ce test est préconisé par le fabricant pour la détection de cancer chez les patients présentant une hématurie et pour le suivi des patients atteints de cancer de la vessie.

4.5 Professionnels cibles

Les documents produits par ce projet s'adresseront principalement aux professionnels de santé spécialisés impliqués dans la prise en charge des tumeurs de la vessie au moment du primo diagnostic et pendant le suivi, notamment les urologues, les biologistes, les pathologistes, les oncologues médicaux et les radiologues.

Les « médecins spécialistes en médecine générale » sont aussi identifiés comme cible de cette expertise pour la question du primo diagnostic, puisque la question de la place des biomarqueurs et leur positionnement par rapport aux autres examens se pose en cas de suspicion d'un cancer de la vessie ou chez les patients à risque de cancer de la vessie (tabac, exposition professionnel, …). En revanche, il ne le sont pas pour la question relative à la valeur de ces tests dans le suivi des patients pris en charge pour cancer de la vessie. Cette question se pose aux médecins spécialistes lors de l'orientation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de la prise en charge d'un patient s'étant vu révéler une tumeur de la vessie.

4.6 Patients concernés par le thème

Les patients concernés sont l'ensemble des hommes et des femmes adultes chez qui est suspectée l'existence d'une tumeur de la vessie (examen clinique ou paramètres biologiques ou radiologiques) qui sont candidats à une endoscopie vésicale ou à une RTUV ou les hommes et les femmes atteints d'une tumeur de la vessie dans le cadre de leur suivi après prise en charge thérapeutique de leur TVNIM.

Il est à noter que l'autosurveillance par les tests ici évalués n'a pas été abordée par les industriels. A ce jour, ils sont préconisés uniquement sur prescription médicale.

[16] https://www.molecular.abbott/int/fr/products/oncology/urovysion-bladder-cancer-kit

5 Mise en œuvre du projet

5.1 Méthode d'actualisation

Ces recommandations seront élaborées selon la méthode RPC[17] (Recommandation pour la Pratique Clinique). Il s'agit d'une méthode mixte qui s'appuie, à la fois, sur :

- Une revue exhaustive de la littérature ;
- L'avis argumenté des experts permettant l'**élaboration des recommandations.**

Le choix de cette méthode est justifié par :

- le champ restreint de la recommandation (question ciblée) ;
- la disponibilité de données de la littérature répondant spécifiquement aux questions posées ;
- l'absence de controverse ne nécessitant donc pas d'identifier par un groupe indépendant et de sélectionner parmi plusieurs alternatives les situations dans lesquelles une pratique est jugée appropriée.

5.2 Etapes et calendrier prévisionnel

Ce calendrier sera adapté en fonction du volume de la littérature qui sera retenue par la stratégie bibliographique et de la disponibilité des membres du groupe de travail. Les réunions du groupe de travail sont prévues à la Maison de l'Urologie (MUR) – 11 rue Viète – Paris XVII^{ème}. Le calendrier qui suit sera proposé aux membres du groupe de pilotage pour validation (cf. Figure 21). Certaines réunions pourront s'effectuer en visioconférence.

Le calendrier suivant concerne surtout la revue systématique sur les biomarqueurs et autres tests diagnostiques permettant d'élaborer des recommandations de bonne pratique relatives au primodiagnostic des tumeurs de la vessie et au suivi des TVNIM. Il a été réajusté en raison de la pandémie Covid-19.

En parallèle de ce travail, un chapitre sur l'épidémiologie des TVNIM a été rédigé selon les règles méthodologiques préconisées (recherche bibliographique systématique, analyse critique des études selon des critères fixés a priori, conclusions du groupe de travail). Il vise à déterminer le volume de patients concernés par l'usage de ces marqueurs.

FIGURE 21. ETAPES ET CALENDRIER DU PROJET

Etapes	Livrables	Dates
Identification du besoin et initiation du projet	Note de cadrage	Avril 2020
Réunion pilotage (coordonnateurs, chargés de projet et méthodologiste)	Note de cadrage validée	**Juin 2020**

[17] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_431294/recommandations-pour-la-pratique-clinique-rpc

Recherche et sélection bibliographiques	Corpus documentaire	Mai 2020
Construction de l'argumentaire	1ère version de l'analyse des données	Mai à septembre 2020
Projet en stand-by (COVID-19)		
Constitution de l'expertise - Analyse des DPI	Groupe de travail pluridisciplinaire	Février 2021
1ère réunion du groupe de travail	note de cadrage validée : validation de la méthode de travail, des questions cliniques, du plan de l'argumentaire, de la stratégie bibliographique, du calendrier du projet ; communication sur le rôle des participants	**24 mars 2021**
Réunions du groupe de travail	Validation de l'argumentaire et rédaction des conclusions	**Mai à juin 2021**
Relectures par le groupe de travail	Rédaction de la synthèse	Juillet 2021
Relecture nationale	Préparation du questionnaire + envoi	Août – Septembre 2021
Réunion du groupe de travail	Commentaires colligés	Octobre 2021
Publication – Diffusion	Présentation du travail terminé lors des congrès respectifs des partenaires	4ème trimestre 2021
	Articles	

5.3 Stratégies de recherche et de sélection bibliographiques

Cette recherche a pour objectif d'identifier les données publiées en privilégiant les résultats comparatifs et de haut niveau de preuve. Ce type de données est en effet nécessaire à la définition du service attendu (SA) et à celle de l'amélioration du service attendu (ASA) de l'acte évalué.

La recherche documentaire porte sur les points suivants :

- La consultation, en février 2020, de plusieurs sites *« Evidence Based Medicine »* présentant des recommandations pour la pratique clinique ou des revues systématiques de la littérature publiées depuis moins de 3 ans (cf. Figure 23) :
  - recommandations des principales agences d'évaluation, notamment Haute Autorité de Santé (HAS), Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM), National Institute for Clinical Excellence (NICE), revue Cochrane, etc.,
  - recommandations des sociétés savantes, en particulier françaises, européennes et nord-américaines ;
  - recommandations des organisations professionnelles.

- L'interrogation, en mai 2020, de la base de données Medline®. Les équations de recherche explicitent :
  - la population concernée : patients à qui est proposée une endoscopie vésicale dans le cadre d'une suspicion de tumeur urothéliale (diagnostic initial ou suivi) ;

- l'intervention : test à évaluer ;
- la période de recherche : sur les 10 dernières années ;
- le type d'études : seront recherchés dans un premier temps les études de haut niveau de preuve (SM, MA, études prospectives randomisées ou non) ; les revues générales, les éditoriaux, les lettres et les communications à des congrès ne seront pas recherchés.

La stratégie de la recherche bibliographique est limitée aux publications de langues française et anglaise.

Le suivi prospectif et continu de la littérature dans la base de données Medline® entre mai 2020 et fin mars 2021 pour les biomarqueurs et fin mai 2021 pour l'IRM.

Les membres du groupe de travail ont complété le corpus documentaire par les études qui sont notamment non indexées sur Medline® à la date de la conduite de la recherche bibliographique.

Les critères d'inclusion et d'exclusion des études sont définis *a priori,* puis affinés à la lecture des abstracts.

Les recommandations, synthèses méthodiques sélectionnées doivent comporter :

- une description précise de la méthode utilisée pour leur élaboration ;
- une recherche documentaire systématique ;
- une analyse critique de la littérature ;
- une gradation des recommandations suivant les niveaux de preuve, explicitée et valide ;
- la description des liens d'intérêts des auteurs.

Les études originales sélectionnées doivent évaluer les données analytiques et les performances diagnostiques des tests dans les TVNIM et dans les TVIM.

Chacune des questions cliniques, les critères PICO sont définis : Population, Intervention, Intervention de comparaison et Outcomes ou critères de jugement (cf. Figure 17).

Les études sont exclues sur la base des critères suivants (cf. Annexe 3. Flow-chart) :

- Etudes médico-économiques
- Etudes précliniques et biologiques
- Etudes évaluant la pratique
- Etudes employant un comparateur alternatif non standardisé

1- Recherche du 05/05/2020 - medline_ vessie_detection-biomarqueurs sélectionnés / Tous types d'études sauf commentaires, éditoriaux, revues générales, lettres

"Urinary bladder neoplasms"[All Fields] AND (VisioCyt[Title/Abstract] OR Xpert[Title/Abstract] OR CxBladder™[Title/Abstract] OR BTAstat[Title/Abstract] OR BTA stat[Title/Abstract] OR BTA TRAK[Title/Abstract] OR NMP22[Title/Abstract] OR ImmunoCyt[Title/Abstract] OR uCyt[Title/Abstract] OR UroVysion[Title/Abstract]) NOT ("review"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type]) AND ("2010/05/05"[PDAT] : "2020/05/05"[PDAT] AND (French[lang] OR English[lang]))

➔ 124 articles retrouvés / 82 articles retenus

Recherche du 18/09/2020 : ajout du CxBladder -> 17 références retrouvées (pas de limitation sur le type d'études)

2- Veille du 19/03/2021 – Biomarqueurs – tous types d'études

"Urinary bladder neoplasms"[All Fields] AND (VisioCyt[Title/Abstract] OR Xpert[Title/Abstract] OR CxBladder™[Title/Abstract] OR BTAstat[Title/Abstract] OR BTA stat[Title/Abstract] OR BTA TRAK[Title/Abstract] OR NMP22[Title/Abstract] OR ImmunoCyt[Title/Abstract] OR uCyt[Title/Abstract] OR UroVysion[Title/Abstract]) NOT ("review"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type]) AND ("2020/05/05"[PDAT] : "2021/03/19"[PDAT] AND (French[lang] OR English[lang]))

➔ 6 nouvelles études retrouvées / 4 études retenues

3- ADXBLADDER - Recherche du 01/04/2021 – tous types d'études – pas de restriction sur la période

("minichromosome maintenance 5 protein"[Title] OR "MCM5"[Title] OR "adxbladder"[Title])

➔ 56 articles retrouvés / 10 retenus

4- Urodiag - Recherche du 02/04/2021 sur les 10 dernières années

"Urinary bladder neoplasms"[All Fields] AND (Urodiag OR ("dna methylation"[MeSH Terms] AND "receptor, fibroblast growth factor, type 3"[MeSH Terms])) NOT ("review"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type]) AND ("2011/04/01"[PDAT] : "2021/04/02"[PDAT]) AND (French[lang] OR English[lang])

➔ 8 articles retrouvés / 4 articles retenus

5- Sous population à risque d'exposition professionnelle - Recherche du 30/03/2021

"Urinary bladder neoplasms"[All Fields] AND ("occupational exposure"[MeSH Terms] OR "occupational exposure"[Title] OR "workers"[Title] OR "occupational diseases/diagnosis"[MeSH Terms]) NOT ("comment"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type]) AND ("2010/05/05"[PDAT] : "2021/03/30"[PDAT] AND (French[lang] OR English[lang]))

➔ 111 articles retrouvés / 6 articles retenus + 1 étude du listing « biomarqueurs » [Huber et al. 2012]

6- Recherche du 22/02/2020 - medline_ vessie_biomarqueurs en général / essais randomisés

("Urinary bladder neoplasms"[All Fields] AND "biomarkers"[All Fields] AND (French[lang] OR English[lang])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "2010/02/22"[PDat] : "2020/02/19"[PDat])

➔ 58 articles retrouvés / 4 articles retenus

7- Recherche du 19/02/2020 - medline_ vessie_biomarqueurs en général / SM et MA

("Urinary bladder neoplasms"[All Fields] AND "biomarkers"[All Fields] AND (French[lang] OR English[lang])) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "2010/02/22"[PDat] : "2020/02/19"[PDat])

➔ 62 articles retrouvés / 3 SM/MA retenues

8- Recherche du 05/05/2020 - medline_ vessie_detection-follow-up-cystoscopie-MA et SM

"urinary bladder neoplasms"[MeSH Terms] AND ("cystoscopy"[MeSH Terms] OR "fluorescence"[MeSH Terms]) AND ("2010/05/05"[PDAT] : "2020/05/05"[PDAT] AND (French[lang] OR English[lang])) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])

➔ 29 articles retrouvés / 19 articles retenus

9- Veille « cystoscopie » du 30/03/2021

"urinary bladder neoplasms"[MeSH Terms] AND ("cystoscopy"[MeSH Terms] OR "fluorescence"[MeSH Terms]) AND ("2020/05/05"[PDAT] : "2021/03/30"[PDAT] AND (French[lang] OR English[lang])) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])

➔ aucune étude retrouvée

10- Recherche du 05/05/2020 - medline_ vessie_detection-IRM-tous types sauf revues générales, comments, lettres, éditoriaux

"urinary bladder neoplasms"[MeSH Terms] AND "magnetic resonance imaging"[MeSH Terms] NOT ("review"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type]) AND ("2010/05/05"[PDAT] : "2020/05/05"[PDAT] AND (French[lang] OR English[lang]))

➔ 233 articles retrouvés / 38 articles dont 3 SM/MA

11- Veille IRM du 01/06/2021

"urinary bladder neoplasms"[MeSH Terms] AND "magnetic resonance imaging"[MeSH Terms] NOT ("review"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type]) AND ("2020/05/06"[PDAT] : "2021/06/01"[PDAT] AND (French[lang] OR English[lang]))

➔ 17 articles retrouvés / 4 articles retenus

12- Recherche du 24/11/2020 - Epidémiologie – tous types d'études"

(("urinary bladder neoplasms/epidemiology"[All Fields] OR "urinary bladder neoplasms/mortality"[All Fields]) NOT ("urinary bladder neoplasms"[MeSH Terms] AND "therapeutics"[MeSH Terms]) NOT "survival"[Title] NOT "risk"[MeSH Terms] NOT "biomarkers"[MeSH Terms] NOT "review"[Publication Type] NOT "comment"[Publication Type] NOT "letter"[Publication Type] NOT "editorial"[Publication Type] NOT "prognosis"[All Fields] NOT predictive[All Fields]) AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2020/11/24"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang])) OR ((bladder cancer[Title]) AND (population-based[Title]) AND (stage[Title])) OR (bladder cancer[Title] AND ("burden"[Title] OR "prevalence"[Title] OR "incidence"[Title] OR "registries"[Title] OR "registries/classification"[MeSH Terms]))

➔ 549 articles retrouvés

13- Recherche du 31/03/2021 - Epidémiologie – (veille biblio)

(("urinary bladder neoplasms/epidemiology"[All Fields] OR "urinary bladder neoplasms/mortality"[All Fields]) NOT ("urinary bladder neoplasms"[MeSH Terms] AND "therapeutics"[MeSH Terms]) NOT "survival"[Title] NOT "risk"[MeSH Terms] NOT "biomarkers"[MeSH Terms] NOT "review"[Publication Type] NOT "comment"[Publication Type] NOT "letter"[Publication Type] NOT "editorial"[Publication Type] NOT "prognosis"[All Fields] NOT predictive[All Fields]) AND ("2020/11/25"[PDAT] : "2021/03/31"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang])) OR ("bladder cancer"[Title] AND (population-based[Title]) AND (stage[Title])) OR (bladder cancer[Title] AND

("burden"[Title] OR "prevalence"[Title] OR "incidence"[Title] OR "registries"[Title] OR "registries/classification"[MeSH Terms]))

➔ 21 articles retrouvés / 3 articles retenus

14- Recherche sur le site commun « Global Cancer Observatory » / « International Agency for Research on Cancer »

http://gco.iarc.fr/

Cancer Surveillance[AD] AND (international agency for research on cancer[CN] OR iarc[CN] OR international agency for research on cancer[AD] OR iarc[AD]) AND "urinary bladder neoplasms"[MeSH Terms]

➔ 3 articles retrouvés / 2 articles retenus

15- Recherche Pubmed du 11/11/2020 avec le mot clé « Global Cancer Observatory »

sur les 10 dernières années

➔ 110 articles retrouvés / 5 articles retenus

FIGURE 22 : RESULTAT DE LA STRATEGIE BIBLIOGRAPHIQUE

Biomarqueurs / cystoscopie / IRM	Etudes retenues sur la base de la lecture d'abstracts
Plusieurs Biomarqueurs **X15**	Listing « SM/MA » : [Sathianathen et al. 2018] [Chou et al. 2015] [Anastasiadis et al. 2012] Retrouvés dans la littérature grise : [Soria et al. 2018] (SM mais classé sous review dans Pubmed) [Mowatt et al. 2010] Listing « tous types » : [Yafi et al. 2015] [Todenhofer et al. 2015] [Todenhofer et al. 2014] [Todenhofer et al. 2013b] [Todenhofer et al. 2013a] [Li et al. 2013] [Todenhofer et al. 2012] [Ludecke et al. 2012] [Abogunrin et al. 2012] [Kehinde et al. 2011]
Sous population « à risque d'exposition professionnelle » **X7**	[Taiwo et al. 2015] [Pesch et al. 2014] [Clin and Pairon 2014] [Cavallo et al. 2014] [Pesch et al. 2011] [Giberti et al. 2010] + 1 étude du listing « biomarqueurs » [Huber et al. 2012]
VisioCyt® **X2**	[Scalbert et al. 2019] Veille : [Lebret et al. 2021]
Xpert®Bladder **X11**	[Pichler et al. 2018] [D. Elia et al. 2019] [Valenberg et al. 2019] [Trenti et al. 2020] [Elsawy et al. 2020] Veille : [Smrkolj et al. 2020] [Cancel-Tassin et al. 2021] [Cowan et al. 2021] [Liu et al. 2021] [Valenberg et al. 2021] [D'Elia et al. 2021]
CxBladder **X9**	[Koya et al. 2020] [Konety et al. 2019] [Davidson et al. 2019] [Lotan et al. 2017] [Kavalieris et al. 2017] [Chou et al. 2015] [Breen et al. 2015] [O'Sullivan et al. 2012] Veille : [Davidson et al. 2020]
BTA stat® **X3**	[Ludecke et al. 2012] [Garcia-Velandria et al. 2014] [Miyake et al. 2012]
BTA TRAK™	à voir dans les études ci-dessus sur plusieurs biomarqueurs
NMP22 BC® **X4**	[Joung et al. 2013] [Jeong et al. 2012] [Shariat et al. 2011] [Smrkolj et al. 2011]
NMP22® BladderChek® Test **X12**	[Pichler et al. 2017] [Bell et al. 2016] [Onal et al. 2015] [Lotan et al. 2014] [Al-Maghrebi et al. 2012] [Coskuner et al. 2012] [Hosseini et al. 2012] [Barbieri et al. 2012] [Terrell et al. 2011] [Hwang et al. 2011] [Arora et al. 2010] Retrouvés dans la littérature grise : [Dogan et al. 2013]

ImmunoCyt™ / uCyt1+™ **X4**	[Yang et al. 2014]/MA [Odisho et al. 2013] [Comploj et al. 2013; Wang et al. 2020] [Deininger et al. 2018]
UroVysion Bladder Cancer Kit® **X29**	[Kocsmar et al. 2020] [Nagai et al. 2019] [Lotan et al. 2019] [Kojima et al. 2018] [Liem et al. 2017] [Lavery et al. 2017] [Gopalakrishna et al. 2017] [Gomella et al. 2017] [Chen et al. 2017] [Zhou et al. 2016] [Glass et al. 2016] [Seideman et al. 2015] [Matsuyama et al. 2014] [Kim et al. 2014] [Ho et al. 2013] [Youssef et al. 2012] [Petrov et al. 2012] [Pajor et al. 2012] [Fernandez et al. 2012] [Panzeri et al. 2011] [Pajor et al. 2011] [Marganski et al. 2011] [Huysentruyt et al. 2011] [Galvan et al. 2011] [Maffezzini et al. 2010] [Fritsche et al. 2010] [Caraway et al. 2010] Veille : [Ikeda et al. 2020] [Iwata et al. 2021]
ADXBLADDER™ **X9**	[Stoeber et al. 2002] [Brems-Eskildsen et al. 2010] [Kelly et al. 2012] [Brisuda et al. 2019] [Anastasi et al. 2020] [Białek et al. 2021] [Dudderidge et al. 2020] [Roupret et al. 2020] [Gontero et al. 2021]
Urodiag® **X2**	[Roperch et al. 2016] [Roperch and Hennion 2020]
IRM **X28**	[Del Giudice et al. 2020a] [Del Giudice et al. 2020b] [Kim 2020] [Carando et al. 2020] [Wang et al. 2019] [Makboul et al. 2019] [Barchetti et al. 2019] [Ueno et al. 2019] [Panebianco et al. 2018] [van der Pol et al. 2018] [Kikuchi et al. 2017] [Rosenkrantz et al. 2016] [Zhai et al. 2015] [Sevcenco et al. 2014] [Kobayashi et al. 2014] [Wang et al. 2014] [Rosenkrantz et al. 2013] [Lista et al. 2013] [Halefoglu et al. 2013] [Funatsu et al. 2012] [El-Assmy et al. 2012] [Kobayashi et al. 2011] [Daggulli et al. 2011] [Avcu et al. 2011] Veille du 01/06/2021: [Ueno et al. 2021] [Arita et al. 2021] [Hong et al. 2020] [Woo et al. 2020]
Epidémio **X13**	[Palumbo et al. 2020] [Schulz et al. 2020] [Luzzago et al. 2020] [Abdel-Rahman 2019] [Erikson et al. 2018] [Golabesk et al. 2017] [Thorstenson et al. 2016] [Gunlusoy et al. 2016] [Naeem et al. 2015] [Cozar et al. 2015] [Dobbs et al. 2014] [Nielsen et al. 2014] [Schned et al. 2008]

5.4 Données disponibles

Recommandations françaises ou internationales existantes

Une recherche des guidelines « cancer de la vessie et biomarqueurs » a été effectuée le 19/02/2020 sur Pubmed.

("Urinary bladder neoplasms"[All Fields] AND "biomarkers"[All Fields] AND (French[lang] OR English[lang])) AND (Guideline[ptyp] AND "2010/02/22"[PDat] : "2020/02/19"[PDat])

➔ 3 documents retrouvés / 2 articles retenus : [Kamat et al. 2013] [Sturgeon et al. 2010]

Une recherche a été effectuée le 19/02/2020 au niveau des sites internet des organismes suivants (cf. Figure 23) :

FIGURE 23 : PRINCIPALES RECOMMANDATIONS RETROUVÉES

ORGANISME	DONNÉES - RECOMMANDATIONS
ASCO[18]	Aucun
AUA	Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline (2017)[19] - Patient Surveillance and Follow Up

[18] https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines/genitourinary-cancer
[19] https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-metastatic-muscle-invasive-guideline

	Imaging: Clinicians should obtain chest imaging and cross sectional imaging of the abdomen and pelvis with CT or MRI at 6-12 month intervals for 2-3 years and then may continue annually. (Expert Opinion) Laboratory Values and Urine Markers: Following therapy for muscle-invasive bladder cancer, patients should undergo laboratory assessment at three to six month intervals for two to three years and then annually thereafter. (Expert Opinion). Following radical cystectomy in patients with a retained urethra, clinicians should monitor the urethral remnant for recurrence. (Expert Opinion) Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Joint Guideline (2016)[20] Diagnosis: … In a patient with a history of NMIBC with normal cystoscopy and positive cytology, a clinician should consider prostatic urethral biopsies and upper tract imaging, as well as enhanced cystoscopic techniques (blue light cystoscopy, when available), ureteroscopy, or random bladder biopsies. (Expert Opinion). Urine Markers after Diagnosis of Bladder Cancer : "In surveillance of NMIBC, a clinician should not use urinary biomarkers in place of cystoscopic evaluation. (Strong Recommendation; Evidence Strength: Grade B)" "In a patient with a history of low-risk cancer and a normal cystoscopy, a clinician should not routinely use a urinary biomarker or cytology during surveillance. (Expert Opinion)" "In a patient with NMIBC, a clinician may use biomarkers to assess response to intravesical BCG (UroVysion® FISH) and adjudicate equivocal cytology (UroVysion® FISH and ImmunoCyt™). (Expert Opinion)" Enhanced Cystoscopy: In a patient with NMIBC, a clinician should offer blue light cystoscopy at the time of TURBT, if available, to increase detection and decrease recurrence. (Moderate Recommendation; Evidence Strength: Grade B) In a patient with NMIBC, a clinician may consider use of NBI to increase detection and decrease recurrence. (Conditional Recommendation; Evidence Strength: Grade C)
EAU	Non-muscle-invasive Bladder Cancer[21] *5.4.3.*Multiparametric magnetic resonance imaging The role of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) has not yet been established in BC diagnosis and staging. A standardised methodology of MRI reporting in patients with BC was recently published but requires validation [80]. A diagnosis of CIS cannot be made with imaging methods alone (CT urography, IVU, US or MRI) (LE: 4). *5.7.2. Exploration of patients after haematuria or other symptoms suggestive of bladder cancer (primary detection)* It is generally accepted that none of the currently available tests can replace cystoscopy. However, urinary cytology or biomarkers can be used as an adjunct to cystoscopy to detect missed tumours, particularly CIS. In this setting, sensitivity for high-grade tumours and specificity are particularly important.

[20] https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-guideline
[21] https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/

	5.7.3.2. ***Follow-up of low/intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer*** To reduce the number of cystoscopy procedures, urinary markers should be able to detect recurrence before the tumours are large and numerous. The limitation of urinary cytology and current urinary markers is their low sensitivity for low-grade recurrences [92,98] (LE: 1b). According to current knowledge, no urinary marker can replace cystoscopy during follow up or lower cystoscopy frequency in a routine fashion. One prospective randomised study found that knowledge of positive test results (microsatellite analysis) can improve the quality of follow-up cystoscopy [116] (LE: 1b), supporting the adjunctive role of a non-invasive urine test performed prior to follow-up cystoscopy [116] (see Section 8.1). Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer - 2019[22] *5.1.5.*Cystoscopy Ultimately, the diagnosis of BC is made by cystoscopy and histological evaluation of resected tissue. If a bladder tumour has been visualised unequivocally by imaging studies such as computed tomography (CT), magnetic resonance imaging [El Mrini and Xylinas], or ultrasound (US), diagnostic cystoscopy may be omitted, and the patient can proceed directly to TURB for histological diagnosis and resection. Currently, there is no evidence for the role of photodynamic diagnosis (PDD) in the standard diagnosis of invasive BC.
CCAFU[23]	[Rouprêt et al. 2020]
INCa[24]	Guide ALD INCA/HAS « cancer de la vessie » - mai 2010
NICE[25]	Bladder cancer: diagnosis and management – Février 2015 Diagnosis "1.2.1 Do not substitute urinary biomarkers for cystoscopy to investigate suspected bladder cancer or for follow-up after treatment for bladder cancer, except in the context of a clinical research study. 1.2.2 Consider CT or MRI staging before transurethral resection of bladder tumour (TURBT) if muscle-invasive bladder cancer is suspected at cystoscopy. 1.2.3 Offer white-light-guided TURBT with one of photodynamic diagnosis, narrow-band imaging, cytology or a urinary biomarker test (such as UroVysion using fluorescence in-situ hybridization [FISH], ImmunoCyt or a nuclear matrix protein 22 [NMP22] test) to people with suspected bladder cancer. This should be carried out or supervised by a urologist experienced in TURBT." Follow-up after treatment for non-muscle-invasive bladder cancer " 1.4.1 Refer people urgently to urological services if they have haematuria or other urinary symptoms and a history of non-muscle-invasive bladder cancer. 1.4.2 See recommendation 1.2.1 on the use of urinary biomarkers for follow-up after treatment for bladder cancer." Follow-up after treatment for muscle-invasive bladder cancer 1.6.4 See recommendation 1.2.1 on the use of urinary biomarkers for follow-up after treatment for bladder cancer.

[22] https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#5
[23] https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-16
[24] https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-uronephrologiques
[25] https://www.nice.org.uk/guidance/ng2

KCE[26]	Renvoi vers les recommandations du NICE
NCCN[27]	Bladder cancer – Version 3.2020 – mars 2020

Surveillance

For cTa high grade, cT1, and Tis, follow-up is recommended with a urinary cytology and cystoscopy at 3- to 6-month intervals for the first 2 years, and at longer intervals as appropriate thereafter. Imaging of the upper tract should be considered every 1 to 2 years for high-risk tumors (see "Follow-up," pages 337 [BL-E 1 of 5] and 338 [BL-E 2 of 5]). Urine molecular tests for urothelial tumor markers are now available.[89] Many of these tests have a better sensitivity for detecting bladder cancer than urinary cytology, but specificity is lower. Considering this, evaluation of urinary urothelial tumor markers may be considered during surveillance of high-risk non–muscle-invasive bladder cancer. However, it remains unclear whether these tests offer additional information that is useful for detection and management of non–muscle-invasive bladder tumors. Therefore, the panel considers this to be a category 2B recommendation.

FOLLOW-UP

No single follow-up plan is appropriate for all patients. The follow-up tables are to provide guidance, and should be modified for the individual patient of disease, biology of disease, and length of time on treatment. Reassessment of disease activity should be performed in patients with new or worse symptoms of disease, regardless of the time interval from previous studies. Further study is required to define optimal follow-up duration.

Table 3: Intermediate Risk,[1] Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer

Test	Year					
	1	2	3	4	5	5–10
Cystoscopy	3, 6, 12	Every 6 mo	Annually			As clinically
Upper tract[2] and abdominal/ pelvic[3] imaging[4]	Baseline imaging	As clinically indicated				
Blood tests	N/A					
Urine tests	Urine cytology[5] 3, 6, 12	Urine cytology every 6 mo	Annually			As clinically

Table 4: High-Risk,[1] Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer

Test	Year					
	1	2	3	4	5	5–10
Cystoscopy	Every 3 mo		Every 6 mo			Annually
Upper tract[2] imaging[4]	Baseline imaging, and at 12 mo	Every 1–2 y				
Abdominal/ pelvic[3] imaging[4]	Baseline imaging	As clinically indicated				
Blood tests	N/A					
Urine tests	• Urine cytology[5] every 3 mo • Consider urinary urothelial tumor markers (category 2B)		Urine cytology every 6 mo			Annually

[26] https://kce.fgov.be/fr/prise-en-charge-du-cancer-de-la-vessie-le-kce-recommande-de-suivre-les-guidelines-britanniques
[27] https://jnccn.org/view/journals/jnccn/18/3/article-p329.xml

	Molecular/Genomic Testing The panel recommends that molecular/genomic testing be performed for stages IVA and IVB bladder cancer and may be considered for stage IIIB. This testing should be performed only in laboratories that are certified under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA-88) as qualified to perform highly complex molecular pathology testing.[102] The NCCN Bladder Cancer Panel recommends that molecular/genomic testing be performed early, ideally at diagnosis of advanced bladder cancer, to facilitate treatment decision-making and to prevent delays in administering later lines of therapy. In addition to determining eligibility for FDA-approved therapies, molecular/genomic testing may be used to screen for clinical trial eligibility.
[Kamat et al. 2013]	"A significant number of laboratory and clinical investigations have developed numerous new urine markers for the detection of bladder cancer (Table 1 lists the commonly used markers). Table 2 summarizes the ICUD recommendations on the use of urinary markers in clinical practice. Many of them exhibit a sensitivity superior to that of urine cytology, but none of them has achieved acceptance as a standard diagnostic procedure due to their generally limited specificity [79]. To date, no single marker has demonstrated superior clinical utility over cytology and cystoscopy. It is actually unlikely that an "ideal" marker will be sufficiently accurate to help in the different diagnostic scenarios (ie, screening, early detection, and surveillance for low- and high-risk disease)." "There is no consensus on the application of urinary markers in the diagnosis of bladder cancer (grade D)" "The role of urinary markers, in particular FISH, appears to be most useful in the setting of a negative cystoscopy and atypical cytology (grade C)"

Table 1 – Commercially available bladder tumor markers

Test/Marker	Marker detected/Marker type	Specimen	Assay type	FDA approval	Manufacturer
Cytology	Tumor cells	Voided urine; barbotage specimen	Microscopy	NA	–
Hematuria detection	A: Hemoglobin B: RBCs	A: Voided urine B: Voided urine	A: Dipstick, B: Interference-microscopy/RBC analyzer	–	A: Bayer Corp. B: –
BTA-Stat	Complement factor H-related protein (and also complement factor H)	Voided urine	Dipstick immunoassay	Diagnosis, follow-up	Bard/Bion Diagnostics
BTA-TRAK	Complement factor H-related protein (and also complement factor H)	Voided urine	Sandwich ELISA	Diagnosis, follow-up	Bard/Bion Diagnostics
NMP-22	Nuclear mitotic apparatus protein	Voided urine	Sandwich ELISA	Follow-up	Alere
NMP-22	Nuclear mitotic apparatus protein	Voided urine	Point-of-care device	Diagnosis high risk, follow-up	Alere
BLCA-4	Nuclear matrix protein	Voided urine	ELISA (using a rabbit polyclonal antibody)	–	Eichrom Technologies
Survivin	A member of inhibitors of apoptosis gene family	Voided urine	Bio-dot test	–	Fujirebio Diagnostics
UBC	Cytokeratin 8 and 18 (cytoskeletal proteins)	Voided urine	Sandwich ELISA or a point of care test	–	IDL Biotech
CYFRA 21-1	Cytokeratin 19 (cytoskeletal protein)	Voided urine	Immunoradiometric assay or ELISA	–	Bio International; Roche Diagnostics
DD23	185-kDa tumor associated antigen	Exfoliated cells	Immunocytochemistry	–	UroCor Labs
uCyt+	Carcinoembryonic antigen, two bladder tumor cell-associated mucins	Voided urine; exfoliated cells	Immunocytochemistry	Follow-up	Scimedx
UroVysion	Alt in chromosomes 3, 7, 17, and 9p21	Voided urine; exfoliated cells	Multicolored, multiprobe FISH	Diagnosis, follow-up	Abbott, Vysis

FDA = Food and Drug Administration; NA = not applicable; RBC = red blood cell; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; FISH = fluorescence in situ hybridization.

	Table 2 – Summary of International Consultation on Urological Diseases recommendations on the use of urinary markers in clinical practice *Question 1: How can molecular markers support screening and early detection of patients at risk of having or developing bladder cancer?* Statement: Feasibility of bladder cancer screening has been demonstrated in several prospective trials. The results from one study using dipstick testing for hematuria suggests a survival benefit of individuals undergoing hematuria screening. Because of weak controls in this report, validation of the results and improved definition of risk populations suited for screening is required. Recommendation: Bladder cancer screening and early detection using urinary markers is promising but cannot be recommended at present. *Question 2: How can molecular markers support follow-up of patients with non–muscle-invasive low-risk bladder cancer?* Statement: Marker-guided follow-up of patients with non–muscle-invasive low-risk tumors appears feasible. However, studies proving the efficacy of this concept and demonstrating an added value for patients or the health system are lacking. Recommendation: Marker-guided follow-up of patients with non–muscle-invasive low-grade bladder cancer appears attractive; however, based on current levels of evidence, this procedure cannot be recommended at present. *Question 3: How can molecular markers support follow-up of patients with non–muscle-invasive high-risk bladder cancer?* Statement: Molecular markers detect high-grade bladder cancer with high sensitivity. At this stage it remains unclear how molecular markers can support surveillance of patients with high-grade bladder cancer. Recommendation: A use of molecular markers in surveillance of patients with high-grade non–muscle-invasive bladder cancer cannot be recommended. *Question 4: How can molecular markers be used in reflex testing for bladder cancer?* Statement: At present, experience with reflex testing is very limited (mostly restricted to the fluorescence in situ hybridization technique) and therefore does not permit a definite statement. Reflex testing should be explored in more detail within prospective controlled studies Recommendation: Reflex testing is considered experimental at present and should be evaluated in clinical studies. WLC is the gold standard for evaluation of the lower urinary tract B Fluorescence cystoscopy improves the rate of detection of CIS B Fluorescence-guided TURBT decreases the likelihood of leaving behind residual tumor B Fluorescence cystoscopy can be used in the examination of patients with positive findings on voided urine cytology but negative findings on WLC C Imaging
[Sturgeon et al. 2010]	“Although several urine markers have been proposed for bladder cancer, none at present can replace routine cystoscopy and cytology in the management of patients with this malignancy. Some may, however, be used as complementary adjuncts to direct more effective use of clinical procedures.” “The BTA-Stat and Trak tests are not recommended for screening or diagnosis of bladder tumors (LOE, III; SOR, B).” “The BTA-Stat and -Trak tests are not recommended for monitoring patients after treatment for bladder cancer (LOE, III; SOR, B). In selected patients and when used in combination with cystoscopy, their measurement may provide additional information, but there is no evidence that this improves outcome (LOE, III; SOR, B)” “The NMP22 and Bladder Chek NMP22 tests are not recommended for primary detection of bladder cancer or for routine monitoring of patients after treatment for bladder cancer (LOE, III; SOR, B). In selected patients and when used in combination with cystoscopy, NMP22 measurement by use of these tests may provide additional information but there is no evidence that performing these measurements leads to improved outcome (LOE, III; SOR, B).” “The ImmunoCyt and UroVysion tests are not recommended for primary detection ofbladder cancer or for routine monitoring patients after treat-ment for bladder cancer (LOE, III; SOR, B). In selected patients and when used in combination with cystoscopy, ImmunoCyt and UroVysion tests may provide additional information but there is no evidence that this improves outcome (LOE, III; SOR, B)”

Table 3. Useful and potentially useful urine markers for bladder cancer.

Cancer marker	Proposed use/uses	Phase of development	LOE	FDA cleared?	References
BTA Stat	An aid in the early diagnosis and monitoring for recurrence of disease.	In clinical use	III	Yes	(233, 241–243)
BTA Trak	An aid in the early diagnosis and monitoring for recurrence of disease.	In clinical use	III	Yes	(233, 241–243)
NMP22	An aid in the early diagnosis and monitoring for recurrence of disease.	In clinical use	III	Yes	(245–254)
Bladder Chek	An aid in the early diagnosis and monitoring for recurrence of disease.	In clinical use	III	Yes	(245–254)
ImmunoCyt	An aid in the early diagnosis and monitoring for recurrence of disease.	In clinical use	III	Yes	(257–261)
UroVysion	An aid in the early diagnosis and monitoring for recurrence of disease.	In clinical use	III	Yes	(262–264)
CK8, 18, 19	None at present.	Not in clinical use	IV	No	(272, 273, 276–279)
Telomerase: TRAP, hTERT, hTR	None at present.	Not in clinical use	IV	No	(279–284)
BLCA-4	Early detection.	In clinical trials	IV	No	(286–288)
Survivin protein and mRNA	Prognosis.	In clinical trials	III	No	(289, 291, 296–298)
Microsatellite markers	Early detection.	In clinical trials	III	No	(299–305)
HA/HAase	None at present.	Not in clinical use	IV	No	(307–310)
FGFR3	Prognosis.	In clinical trials	III	No	(311–318)
DD23 monoclonal antibody	None at present.	Not in clinical use	IV	No	(319, 320)
Fibronectin	None at present.	Not in clinical use	IV	No	(321, 322)
HCG β-subunit and β-core protein and mRNA	None at present.	Not in clinical use	IV	No	(323)
DNA promoter regions of hypermethylated tumor suppressor and apoptosis genes	None at present.	In research	IV	No	(324–326)
Proteomic profiles (mass spectrometry)	None at present.	In research	V	No	(327, 328)

Méta-analyses, revues systématiques ou autres publications internationales

Seules les revues systématiques et méta-analyses, publiées sur les 10 dernières années évaluant la validité et l'utilité clinique des biomarqueurs sont retenues (cf. Figure 24). Ne sont pas retenues les revues non systématiques (narratives).

FIGURE 24 : PRINCIPALES SM/MA IDENTIFIEES SUR LES BIOMARQUEURS

Biomarqueur	SM/MA identifiées	Résultats / Conclusions
Plusieurs biomarqueurs protéiques ou génomiques ou transcriptomiques ou épigénétiques ou leur combinaison	[Tan et al. 2018] cf. p49	In single target biomarkers had a sensitivity of 2–94%, specificity of 46–100%, positive predictive value (PPV) of 47–100% and negative predictive value (NPV) of 21–94%. Multi-target biomarkers achieved a sensitivity of 24–100%, specificity of 48–100%, PPV of 42–95% and NPV of 32–100%. 50 studies achieved a sensitivity and specificity of≥80%. Protein (n = 59) and transcriptomic (n = 21) biomarkers represents the most studied biomarkers. Multi-target biomarker panels had a better diagnostic accuracy compared to single biomarker targets. Urinary cytology with urinary biomarkers improved the diagnostic ability of the biomarker. The sensitivity and specificity of biomarkers were higher for primary diagnosis compared to patients in the surveillance setting. Most studies were case control studies and did not have a predefined threshold to determine a positive test result indicating a possible risk of bias.
	[Anastasiadis et al. 2012]	The authors review the existing follow-up procedures, with a focus on novel molecular-targeted approaches. At the present time, the additional use and utility of urine-based molecular markers in the follow-up of patients remains unclear and we have to rely on cystoscopic evaluation adapted to risk group classification.
	[Bhat and Ritch 2019]	

Nuclear matrix protein 22 (NMP22) **Bladder tumor antigen (BTA)** **FISH** **ImmunoCyt** **Cxbladder**	[Chou et al. 2015]	Sensitivities ranged from 0.57 to 0.82 and specificities ranged from 0.74 to 0.88. Positive likelihood ratios ranged from 2.52 to 5.53, and negative likelihood ratios ranged from 0.21 to 0.48 (moderate SOE for quantitative NMP22, qualitative BTA, FISH, and ImmunoCyt; low SOE for others). For some biomarkers, sensitivity was higher for initial diagnosis of bladder cancer than for diagnosis of recurrence. Sensitivity increased with higher tumor stage or grade. Studies that directly compared the accuracy of quantitative NMP22 and qualitative BTA found no differences in diagnostic accuracy (moderate SOE); head-to-head studies of other biomarkers were limited. Urinary biomarkers plus cytologic evaluation were more sensitive than biomarkers alone but missed about 10% of bladder cancer cases. Urinary biomarkers miss a substantial proportion of patients with bladder cancer and are subject to false-positive results in others. Accuracy is poor for low-stage and low-grade tumors.
ImmunoCyt™ / uCyt1+™	[Yang et al. 2014]	

5.5 Construction de l'argumentaire

► Biomarqueurs diagnostiques et place des différentes modalités de la cystoscopie et de l'IRM dans le diagnostic et le suivi

Le rapport a été établi sur la base :

- d'une revue des « nouvelles données » scientifiques de la littérature permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- de l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Pour l'évaluation des biomarqueurs, les grilles d'analyse des données analytiques et des données cliniques sont rapportées en Annexe 2 : Grille d'analyse des études.

Les niveaux de preuve des conclusions s'appuient sur la grille de Simon[28] (cf. Annexe 4. Grille de Simon). Cet outil correspond à la mise à jour de la grille de Hayes[29]. En effet, dans la nouvelle version de la grille, la définition des types d'études a été affinée. La particularité réside dans l'attribution d'un niveau de preuve LOE IB à des études rétrospectives s'appuyant sur des échantillons archivés d'un biomarqueur qui avaient été collectés prospectivement dans le cadre d'un essai randomisé non dédié à l'étude de ce marqueur.

Sur la base de ces niveaux de preuve (validité clinique), l'implémentation de ces biomarqueurs dans la pratique clinique se fera après évaluation de leur utilité clinique (valeur ajoutée par rapport à d'autres marqueurs existants avec une validité clinique acceptable) et de leur acceptabilité par les patients.

[28] R. Simon, S Paik, D. Hayes. Use of Archieved Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. JNCI, vol.101 (21), 2009.

[29] Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche HJr, Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. J Natl Cancer Inst 1996;88(20):1456-66.

► Epidémiologie des TVNIM

A noter que l'analyse critique des études épidémiologiques s'appuie sur les critères suivants :

- Etude
- Registre
- Localisation
- Période couverte
- Confirmation histologique du diagnostic (TVNIM / TVIM – cancer urothélial ou squamous cell carcinoma)
- Méthodes de collecte des données (public, privé, collecte proactive passive, ..)
- Méthodes de détermination de la population ou des personnes-années à risque
- Représentativité de la population cible (nationale ou régionale)
- Critères de codage (selon le site anatomique primaire ou la topographie ou selon les caractéristiques cellulaires (morphologie, histologie et grade)
- Méthodes de vérification des données
- Age moyen [ ]
- Nombre de cas incidents / 100 000 femmes ou hommes
- Nombre de décès / 100 000 femmes ou hommes

5.6 Organisation de l'expertise

Le travail a été réalisé de façon multidisciplinaire avec la contribution des représentants de l'Association Française d'Urologie (AFU), de la Société Française de Biologie Clinique (SFBC), de la Société Française de Pathologie (SFP), de la Société d'Imagerie Génito Urinaire (SIGU), membre de la Société Française de Radiologie (SFR) et le Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-génitales (GETUG) (cf. Annexe 1).

Plusieurs entités de l'AFU associées à ses partenaires participeront aux différentes étapes :

- Coordination : bureau AFU
- Cadrage du thème : CCAFU, SFBC
- Organisation méthodologique : CPP-AFU
- Constitution des groupes et partenariats : CCAFU
- Gestion des éventuels liens d'intérêts : Comité d'éthique et de Déontologie de l'AFU
- Activité scientifique : CCAFU, SFBC, SFP, SFR-SIGU
- Diffusion des recommandations : AFU, SFBC, SFP et réseaux régionaux de cancérologie (RRC)
- Enquêtes de pratiques : CCAFU et CPP-AFU
- Audit des pratiques : Observatoire national des données en urologie (ONDU)

► Groupe de pilotage

La coordination scientifique du projet sera assurée par un représentant de chacune des sociétés savantes suivantes :

- AFU : Thierry Lebret (Suresnes et représentant COBLAnCE), Xavier Rébillard (Bureau AFU, Montpellier), Mathieu Roumiguié (Toulouse)
- SFBC : Pierre-Jean Lamy (Montpellier)

Les chargés de projet sont :

- François Audenet, urologue, Paris
- Yanish Soorojebally, urologue, Suresnes

La gestion du projet, l'analyse méthodologique des études et la rédaction des versions intermédiaires de l'argumentaire seront assurées par Diana Kassab-Chahmi, méthodologiste, cheffe de projet à l'AFU.

► Groupe de travail

Les membres du groupe de travail sont recrutés sur propositions des membres du groupe de pilotage ou sur propositions de chaque société savante sollicitée. Sont pris en compte la connaissance de la pratique urologique (urologie, biologie clinique, anatomopathologie, chirurgie, radiothérapie, …), la capacité à juger de la pertinence analytique et/ou clinique des études publiées, l'équilibre des modes d'exercice (libéral, public, universitaire ou non) et la répartition géographique (cf. Figure 25).

FIGURE 25 : GROUPE DE TRAVAIL

AFU	SFBC	SFP	SFR-SIGU	GETUG
Thierry Lebret (Suresnes - CNP Urologie)	Pierre-Jean Lamy (Montpellier)	Yves Allory (Paris)	Catherine Roy (Strasbourg)	Stéphane Oudard (Paris)
Mathieu Roumiguié (Toulouse)	Françoise Descotes (Lyon)	Sophie Ferlicot (Paris)		
François Audenet (Paris)				
Yanish Soorojebally (Suresnes)				
Morgan Rouprêt (Paris, coordinateur du CCAFU)				
Yann Neuzillet (Suresnes, coordinateur du CCAFU vessie)				
Luc Cormier (Dijon, responsable du CPP-AFU)				
Xavier Rébillard (Montpellier, bureau AFU)				

► Rôle des membres du groupe de pilotage et du groupe de travail dans le projet

Acteurs	Missions
Coordonnateurs – groupe de pilotage	• Mettre en place la convention de partenariat entre les sociétés savantes promotrices • Proposer des membres pour le groupe de travail • Définir le projet (cadrage) • Coordonner le projet et assurer son bon déroulement • Assurer la cohérence scientifique du projet • Animer le groupe de travail et assurer sa cohésion • Organiser et gérer les réunions de travail • Réaliser la recherche bibliographique • Effectuer la sélection bibliographique • Effectuer l'analyse critique et l'extraction des données • Rédiger les différents documents de travail • Valider la version finale du document avant publication • Gérer et contrôler les épreuves avant publication • Animer la diffusion nationale • Participer en tant qu'expert au groupe de travail (voir ci-dessous)
Groupe de travail	• Participer aux réunions prévues (engagement préalable) • Emettre un avis critique sur la sélection bibliographique (sur proposition du groupe de pilotage) • Compléter la bibliographie le cas échéant • Emettre un avis critique sur la synthèse de la littérature (sur proposition du groupe de pilotage) • Proposer des conclusions adaptées aux données analysées • Participer à la construction du plan de communication
Chargés de projet	• Coordonner les enquêtes • Participer à la sélection des études • Rédiger la première version des argumentaires • Participer à la rédaction et publication des articles • Diffuser par leurs présentations lors de congrès • Contribuer à la coordination d'éventuels projets de recherche ou études d'impact issus des recommandations
Groupe de lecture	• Relecture de l'argumentaire et de la version initiales des recommandations et réponse à un questionnaire en ligne sur le fond et la forme du document • Le groupe de lecture ne participe pas aux réunions

► Financement des acteurs

Chaque société savante assume les coûts de déplacement et d'hébergement éventuel de ses membres participant aux divers groupes de travail.

L'AFU met à disposition des experts pour les réunions ses salles de travail de la Maison de l'Urologie, 11 rue Viète, Paris 17ème ainsi qu'un système de visioconférence.

5.7 Relecture nationale

L'étape de la relecture nationale permet de :

- recueillir les avis d'experts potentiellement divergents pour s'assurer de la qualité du document ;
- anticiper des éventuels freins à l'implémentation des recommandations.

Dans ce cadre de la relecture nationale, le travail a impliqué des collaborations internes et externes à l'AFU formant un groupe de professionnels représentatif des spécialités médicales impliquées dans la prise en charge du cancer de la vessie, des modes d'exercice (public, libéral, ESPIC) et des répartitions géographiques. Ces professionnels sont identifiés avec l'appui des sociétés savantes impliquées dans le projet (environ 5 représentants / structure) et des 25 réseaux régionaux de cancérologie (RRC) via les représentants de la Commission C3R de l'ACORESCA.

L'INCa, l'ANSM et la HAS, voire d'autres agences nationales de Santé concernées, peuvent si elles le souhaitent suggérer le nom de relecteurs potentiels.

Il en va de même pour les associations de patients (1 à 3 représentants de chacune).

Le document présentant les recommandations est soumis pour avis sur le fond et la forme. Les retours sont analysés puis discutés dans le cadre d'une réunion dédiée. La traçabilité des retours et des décisions est assurée.

Le document final est relu par le conseil scientifique de l'AFU, le bureau de l'AFU et le président de l'AFU avant publication et diffusion.

Sociétés savantes	Proposition de représentants
AFU – Association Française d'Urologie	
SFBC – Association Française de Biologie Clinique	
SFP – Société Française de Pathologie SFBC – Société Française de Biologie Clinique	
GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-génitales)	
SFR – SIGU - Société Française de radiologie – Société d'Imagerie Génito-urinaire	
AFUF - Association Française des Urologues en Formation	
ICAVE (Information Cancer de VEssie)	

5.8 Synthèse de l'avis des professionnels et des patients et usagers

Parties prenantes consultées

Le sous-comité vessie du CCAFU a procédé à des consultations externes de « parties prenantes » (professionnels, patients, industriels,…), d'experts et d'institutions ; ces consultations se conformant aux exigences réglementaires s'appliquant à la HAS.

Le comité de pilotage s'est réuni en janvier 2021 pour :

- délimiter les objectifs et questions auxquels pourraient répondre cette évaluation ;
- recueillir les besoins et attentes des professionnels et des usagers sur le thème. Les profils des patients concernés ont été définis ;
- établir la trame de la note de cadrage (enjeux, questions cliniques, constitution de l'expertise, modalités de mise en œuvre, ….).

Le groupe de travail s'est réuni en février 2021 afin de valider les objectifs et questions préalablement établis par le groupe de pilotage. Cette réunion a permis de définir la méthodologie choisie pour cette évaluation et de désigner les différents sous-groupes de travail et de définir les rôles des participants.

Préoccupations des professionnels et des patients et usagers

La réunion de cadrage a permis de recueillir les besoins et attentes des professionnels et des usagers sur le thème. Les profils des hommes et des femmes concernés ont été définis. L'information du patient est un des points essentiels de la prise en charge.

- Deux enquêtes ont été identifiées dans la littérature [Neuzillet et al. 2016] [Hendricksen et al. 2019] ;
- Afin de préciser les enjeux médico-économiques et les données disponibles, une rencontre avec la CNAMTS a été organisée. L'accès à une extraction de la base SNIIRAM / SNDS pourrait être demandée pour analyser les prises en charge des résections de tumeurs de la vessie, instillations intra-vésicales et traitements des tumeurs infiltrantes.

5.9 Productions, communication, outils d'implémentation et mesures d'impact envisagés

Productions prévues

- **Note de cadrage** : elle a été diffusée aux sociétés savantes et associations pour suggestion de participants aux différents groupes de travail et de lecture
- **Argumentaire** scientifique
- **Synthèse**
- **Articles** dans des revues à comité de lecture **:**
    - Progrès en Urologie,
    - le Bulletin du cancer,
    - les Annales de biologie clinique,
    - les Annales de pathologie,

- une revue internationale : European Urology Focus
- ….

Communication et diffusion

- **CFU 2022 :** congrès français d'urologie en novembre 2022, aux urologues ;
- **Journée de sensibilisation sur les TV avec l'AFU et une association de patients ;**
- **Journées régionales ;**
- **EAU 2023 ;**
- **Congrès de la SFBC**, aux biologistes ;
- **Carrefour Pathologie,** aux anatomopathologistes.

Diffusion sur modèle papier à tous les membres de l'AFU, aux comités multidisciplinaires, aux partenaires de l'AFU et aux membres des groupes de travail.

Accessibilité au format électronique sur le site Urofrance et les sites Internet des sociétés savantes partenaires, permettant non seulement un accès aux urologues, mais aussi aux autres spécialités médicales dont la médecine générale ainsi qu'au grand public. Un lien permettant l'accès le site de l'AFU pourra être ajouté au niveau des sites Internet de chacune des sociétés savantes et partenaires impliqués dans le projet.

Outils d'implémentation

- Les recommandations seront présentées lors de **réunions régionales** et lors des EPU par les spécialistes en onco-urologie. Un **jeu de diapositives** sera mis à disposition pour pouvoir aborder tous les thèmes de la prise en charge ;
- **Avis d'experts destiné à la HAS et autres agences de santé concernées ;**
- Items relatifs à une **enquête** d'analyse des pratiques / question ;
- Une version spécifique est destinée aux médecins généralistes et aux soignants ;
- Une **version « grand public »** de ces recommandations sera éditée ; ex : fiche d'information destinée aux patients et aux médecins traitants.

Indicateurs et critères de suivi de l'adhésion à la RBP – Étude d'impact

- La conduite d'**enquêtes de pratiques** via le logiciel Survey Monkey® auprès des urologues, biologistes, pathologistes ;
- La **contribution aux registres de la spécialité** qui proposent un retour d'information structuré, collectif pour l'AFU et à titre individuel pour les équipes d'urologues. La mise en place d'un registre permettant de regrouper les données cliniques et pathologiques concernant la totalité des cancers de la vessie diagnostiqués dans leur équipe par une centaine de centres experts d'urologie.

5.10 Continuité des actions

Les travaux complémentaires suivants permettront de préciser les pratiques actuelles, anticiper l'évolution attendue par l'usage de ces tests et étayer le dossier de demande de forfait innovation :

- **Etude épidémiologique française sur les TVNIM** en sollicitant les 4 ou 5 registres de cancer / FRANCIM et INCa pour effectuer une étude haute résolution sur les TVNIM ;
- **Analyse de la trajectoire des soins des TVNIM via base SNIIRAM/SNDS** : demande d'accès à la base de données SNIIRAM (couvrant 84% population française) à la CNAMTS (PMSI, consommation de soins en ville, statut vital, ALD) ;
- **Constitution du Registre AFU sur les tumeurs de la vessie** : données anapath exhaustives pour les équipes impliquées + données cliniques par import fiche RCP + programme PRO (*Patient Reported Outcomes*) par lien direct avec les patients (QOL et suivi) ;
- **Demande d'inscription de ces actes au programme de travail de la HAS en vue de l'obtention d'un code d'acte** :
    - ce code permettrait le suivi des conditions de son utilisation sur les bases de consommation de soins de l'assurance maladie (SNIIRAM) ;
    - et la mesure de son impact en termes de prise en charge médicale induite et son éventuelle prise en charge par l'Assurance maladie.
- **Demande de forfait innovation auprès de la HAS pour l'évaluation de l'utilité de certains de ces biomarqueurs** dans la stratégie diagnostique du cancer de la vessie.

6 Argumentaire

6.1 Epidémiologie

Etudes retenues pour analyse : [Palumbo et al. 2020] [Schulz et al. 2020] [Abdel-Rahman 2019; Adeloye et al. 2019] [Thorstenson et al. 2016] [Golabesk et al. 2017] [Gunlusoy et al. 2016] [Naeem et al. 2015] [Cozar et al. 2015] [Dobbs et al. 2014] [Nielsen et al. 2014] [Schned et al. 2008]
Autres études retrouvées dans la littérature grise : [Erikson et al. 2018]
Veille : [Luzzago et al. 2020]

Les tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) représentent environ les ¾ (70%-85%) des tumeurs de la vessie au diagnostic initial contre ¼ pour les TVIM. Les registres de cancer en France n'enregistrent que les TVNIM classées T1 (infiltration de la lame basale), soit 20% des TVNIM. Les tumeurs Ta (70% des TVNIM) ou Tis (10% des TVNIM) ne sont donc pas décomptés dans les statistiques publiées par FRANCIM, l'InVS et l'INCa concernant les tumeurs de la vessie.

Dans ce contexte, la synthèse ci-après vise à identifier les données rapportées dans la littérature, à l'échelle nationale, européenne, américaine, voire mondiale sur :

- le nombre / taux des tumeurs de vessie TVNIM
- le stade tumoral et agressivité lors du diagnostic
- le taux des TVNIM en général et par stade (Ta, T1 et Tis) qui évoluent vers des TVIM

L'objectif de ce travail était de faire une mise au point sur cette pathologie afin de justifier la place des biomarqueurs et d'autres examens et d'en optimiser la prise en charge diagnostique et de suivi.

Globalement, les données épidémiologiques rapportées dans la littérature sont difficiles à interpréter compte tenu des différences dans la classification et le codage parmi les études identifiées, ce qui explique les données d'incidence très hétérogènes malgré de légères variations en termes de mortalité. Il est difficile de distinguer entre les tumeurs résiduelles primaires, les récidives et les seconds cancers primaires de la vessie. Les facteurs environnementaux et socio-économiques semblent affecter la mortalité des tumeurs de vessie ; cet effet est variable en fonction du genre et de l'origine ethnique.

► Incidence des TVNIM (par stade tumoral / grade / origine ethnique)

France

Dans une série française, 89% des tumeurs pTa sont de bas grade.

Abstract d'une communication orale, rapporté ici à titre indicatif. A vérifier si publication depuis dans une revue à comité de lecture -> [Camparo P, Hervé JM, Neuzillet Y, Lebret T, Yonneau L, Saporta F, et al. Carcinomes urothéliaux du sujet de moins de 50 ans: caractéristiques cliniques, morphologiques et pronostiques à partir d'une série rétrospective de 145 cas. Prog Urol 2011;20:736.]

Objectifs.- Les carcinomes urothéliaux survenant chez le sujet jeune posent des problèmes de prise en charge du fait du potentiel de récidive ou de progression de ces lésions et de l'espérance de vie des patients. La fréquence des formes agressives y est mal connue.

Méthodes.- Nous avons examiné rétrospectivement les caractéristiques démographiques, histologiques et cliniques des tumeurs urothéliales pour lesquelles le premier épisode est survenu alors que le patient était âgé de moins de 50 ans.

Résultat.- Entre janvier 2000 et avril 2010, 145 carcinomes urothéliaux ont été observés chez des patients de moins de 50 ans dans une série de 2765 cancers de vessie (5,24%). Le tabac était le facteur de risque le plus souvent retrouvé (33% des patients). Le sexe ratio était de 7 hommes pour 3 femmes. Il s'agissait essentiellement de formes superficielles de bas grade (77%), les formes ≥ pT2 d'emblée ne représentant que 11% des cas. L'aspect histologique était celui classiquement rencontré de carcinome urothélial, les formes rares (micropapillaires, neuroendocrines, à différenciation épidermoïde) ou non urothéliales (paragangliome) étant exceptionnelles (2,8%). Des récidives étaient observées dans 37% des cas. Pour un suivi moyen de 54 mois, ces récidives étaient au nombre moyen de 2. Le taux de progression était faible (<5%). 20,43% des patients ont bénéficié de cystectomies, pour lésions infiltrantes d'emblée (73,7% des cas), ou pour tumeur résistante à la BCG thérapie (26,3%). Le taux de décès spécifique était faible : 10,5% chez les patients traités par cystectomie (soit 2% de la série).

Conclusion.- Les carcinomes urothéliaux survenant chez les patients de moins de 50 ans semblent avoir un pronostic relativement bon. Cependant l'espérance de vie impose un suivi prolongé et l'évolution à long terme de ces lésions sur un terrain fragilisé nécessite une étude prospective sur une période plus longue.

Europe

L'incidence des tumeurs de vessie a été évaluée à partir d'un registre national hospitalier incluant 4285 cas. Trois régions d'Espagne représentant 51% des cas (n=2476, soit un taux de 24,4 pour 100 000 habitants) et un taux de 42,8% de récidive (n=1809, soit un taux de 17,8 pour 100 000 habitants). En termes de primodiagnostic, les TVNIM étaient plus représentées que les TVIM : 76,7% vs 23,3% ; il en était de même en termes de récidive (TVNIM vs TVIM : 85,6% vs 14,4%) [Cozar et al. 2015].

USA

Les données collectées dans le registre SEER ont été exploitées pour évaluer l'incidence par stade aux USA à l'échelle populationnelle entre 1988 et 2006 [Nielsen et al. 2014]. Les résultats ont été ajustés sur l'âge, l'origine ethnique et le genre ; sur 20 ans, les variations suivantes ont été observées :

- Ta : augmentation de 5,52 à 9,09 / 100 000 habitants ; p<0,0001, avec une augmentation annuelle moyenne de +3,3
- Tis : diminution de 2,57 à 1,9 / 100 000 habitants ; p<0,0001 ; avec une diminution annuelle moyenne de -5,0

- T1 : diminution de 6,65 à 4,61 ; p<0,0001 ; avec une diminution annuelle moyenne de -1,6

FIGURE 26 : ESTIMATION DE L'INCIDENCE ET DES DECES PAR CANCER AUX USA EN 2020 (D'APRES [SIEGEL ET AL. 2020])

TABLE 1. Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex, United States, 2020[a]

	ESTIMATED NEW CASES			ESTIMATED DEATHS		
	BOTH SEXES	MALE	FEMALE	BOTH SEXES	MALE	FEMALE
All sites	**1,806,590**	**893,660**	**912,930**	**606,520**	**321,160**	**285,360**
Oral cavity & pharynx	**53,260**	**38,380**	**14,880**	**10,750**	**7,760**	**2,990**
Tongue	17,660	12,960	4,700	2,830	1,980	850
Mouth	14,320	8,430	5,890	2,660	1,690	970
Pharynx	17,950	14,630	3,320	3,640	2,820	820
Other oral cavity	3,330	2,360	970	1,620	1,270	350
Digestive system	**333,680**	**187,620**	**146,060**	**167,790**	**97,560**	**70,230**
Esophagus	18,440	14,350	4,090	16,170	13,100	3,070
Stomach	27,600	16,980	10,620	11,010	6,650	4,360
Small intestine	11,110	6,000	5,110	1,700	940	760
Colon[b]	104,610	52,340	52,270	53,200	28,630	24,570
Rectum	43,340	25,960	17,380			
Anus, anal canal, & anorectum	8,590	2,690	5,900	1,350	540	810
Liver & intrahepatic bile duct	42,810	30,170	12,640	30,160	20,020	10,140
Gallbladder & other biliary	11,980	5,600	6,380	4,090	1,700	2,390
Pancreas	57,600	30,400	27,200	47,050	24,640	22,410
Other digestive organs	7,600	3,130	4,470	3,060	1,340	1,720
Respiratory system	**247,270**	**130,340**	**116,930**	**140,730**	**76,370**	**64,360**
Larynx	12,370	9,820	2,550	3,750	3,000	750
Lung & bronchus	228,820	116,300	112,520	135,720	72,500	63,220
Other respiratory organs	6,080	4,220	1,860	1,260	870	390
Bones & joints	**3,600**	**2,120**	**1,480**	**1,720**	**1,000**	**720**
Soft tissue (including heart)	**13,130**	**7,470**	**5,660**	**5,350**	**2,870**	**2,480**
Skin (excluding basal & squamous)	**108,420**	**65,350**	**43,070**	**11,480**	**8,030**	**3,450**
Melanoma of the skin	100,350	60,190	40,160	6,850	4,610	2,240
Other nonepithelial skin	8,070	5,160	2,910	4,630	3,420	1,210
Breast	**279,100**	**2,620**	**276,480**	**42,690**	**520**	**42,170**
Genital system	**317,260**	**203,740**	**113,520**	**67,830**	**34,210**	**33,620**
Uterine cervix	13,800		13,800	4,290		4,290
Uterine corpus	65,620		65,620	12,590		12,590
Ovary	21,750		21,750	13,940		13,940
Vulva	6,120		6,120	1,350		1,350
Vagina & other genital, female	6,230		6,230	1,450		1,450
Prostate	191,930	191,930		33,330	33,330	
Testis	9,610	9,610		440	440	
Penis & other genital, male	2,200	2,200		440	440	
Urinary system	**159,120**	**110,230**	**48,890**	**33,820**	**23,540**	**10,280**
Urinary bladder	81,400	62,100	19,300	17,980	13,050	4,930
Kidney & renal pelvis	73,750	45,520	28,230	14,830	9,860	4,970
Ureter & other urinary organs	3,970	2,610	1,360	1,010	630	380
Eye & orbit	**3,400**	**1,890**	**1,510**	**390**	**210**	**180**
Brain & other nervous system	**23,890**	**13,590**	**10,300**	**18,020**	**10,190**	**7,830**
Endocrine system	**55,670**	**14,160**	**41,510**	**3,260**	**1,600**	**1,660**
Thyroid	52,890	12,720	40,170	2,180	1,040	1,140
Other endocrine	2,780	1,440	1,340	1,080	560	520
Lymphoma	85,720	47,070	38,650	20,910	12,030	8,880
Hodgkin lymphoma	8,480	4,690	3,790	970	570	400
Non-Hodgkin lymphoma	77,240	42,380	34,860	19,940	11,460	8,480
Myeloma	**32,270**	**17,530**	**14,740**	**12,830**	**7,190**	**5,640**
Leukemia	**60,530**	**35,470**	**25,060**	**23,100**	**13,420**	**9,680**
Acute lymphocytic leukemia	6,150	3,470	2,680	1,520	860	660
Chronic lymphocytic leukemia	21,040	12,930	8,110	4,060	2,330	1,730
Acute myeloid leukemia	19,940	11,090	8,850	11,180	6,470	4,710
Chronic myeloid leukemia	8,450	4,970	3,480	1,130	670	460
Other leukemia[c]	4,950	3,010	1,940	5,210	3,090	2,120
Other & unspecified primary sites[c]	**30,270**	**16,080**	**14,190**	**45,850**	**24,660**	**21,190**

Note: These are model-based estimates that should be interpreted with caution and not compared with those for previous years.
[a]Rounded to the nearest 10; cases exclude basal cell and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder. Approximately 48,530 cases of ductal carcinoma in situ of the female breast and 95,710 cases of melanoma in situ will be newly diagnosed in 2020.
[b]Deaths for colon and rectal cancers are combined because a large number of deaths from rectal cancer are misclassified as colon.
[c]More deaths than cases may reflect a lack of specificity in recording the underlying cause of death on death certificates and/or an undercount in the case estimate.

Une étude épidémiologique populationnelle a évalué l'incidence des différents types de tumeurs de vessie rapportés dans le cadre d'un registre régional américain entre 1998 et 2000 [Schned et al. 2008]. Les tumeurs Ta représentaient les 2/3 (66%) de l'ensemble des 327 cas de tumeurs ; les T1 20,8% et les tumeurs ≥T2, 7,6% de l'ensemble des cas. Les résultats de cette étude sont comparables à ceux d'une étude antérieure (population-based) [Holmäng et al. 2001]. Les auteurs comparent ces données à celles obtenues dans des études rétrospectives collectées à l'échelle d'un hôpital ou d'une clinique et concluent quant à des taux importants de Ta dans la population générale par comparaison à une population sélectionnée (66% vs 30 à 49%) et *a contrario* la faible proportion des tumeurs ≥T2 dans la population générale par comparaison à une population sélectionnée (8% environ vs 12 à 54%) (cf. Figure 27).

Les données sont représentatives (collecte proactive, imposée par l'état dans le cadre du registre, 90% des lames étaient disponibles) mais difficilement généralisables car se limitant à une région des USA.

FIGURE 27 : COMPARAISON DES TAUX PAR STADE RAPPORTES DANS LES REGISTRES A CEUX QUI SONT RAPPORTES DANS DES POPULATIONS NON SELECTIONNEES, D'APRES [SCHNED ET AL. 2008]

	« Population-based »		« Hospital-based »							
Stade	[Schned et al. 2008]	[Holmäng et al. 2001]	[Pauwels et al. 1988]	[Takashi et al. 1987]	[Holmäng et al. 1995]	[Lutzeyer et al. 1982]	[Kiemeney et al. 1993]	[Heney et al. 1983]	[Wolf et al. 1987]	[Fosså et al. 1992]
Tis	5%	-	2%	-	-	-	2%	-	1%	3%
Ta	66%	63%	48%	49%	38%	30%	44%	32%	42%	47%
T1	21%	20%	24%	20%	48%	28%	18%	14%	19%	23%
≥T2	8%	17%	26%	31%	12%	35%	36%	54%	38%	27%

Dans une base de données du SEER, parmi 2772 cas enregistrés entre 2001 et 2016, le taux d'incidence était de 0,2/100 000 personnes par année. Les types tumoraux les plus représentés étaient les tumeurs de vessie non infiltrantes (Ta/Tis N0M0), de bas grade (61,6%) et de type urothélial (95,5%) [Palumbo et al. 2020].

Monde

Une étude rétrospective a évalué la distribution des stades/grades en fonction de l'âge chez 239 patients traités pour leur tumeur de vessie dans un hôpital en Turquie entre 1994 et 2014 [Gunlusoy et al. 2016]. Les patients âgés de moins de 40 ans (G1) semblent plus présenter des tumeurs uniques de faible taille et moins présenter des tumeurs T1G3 (p=0,013), par comparaison aux groupes G2 et G3. A noter l'absence de différence entre les 3 groupes pour les tumeurs T2 (p=0,254) (cf. Figure 28).

Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans une étude prospective sur une population homogène notamment en termes de traitement reçu. La population doit être plus représentative de la vraie vie notamment en termes de distribution des tumeurs hommes vs femmes.

FIGURE 28 : DISTRIBUTION DES STADES ET GRADES EN FONCTION DE L'AGE, D'APRES [GUNLUSOY ET AL. 2016]

Stage	Group 1	Group 2	Group 3	*p*
TaG1	35	5	23	0.001
TaG2	4	6	1	0.108
TaG3	2	0	0	NA
T1G1	27	16	13	0.155
T1G2	12	23	14	0.011
T1G3	3	11	12	0.013
T2	7	11	11	0.254
≥T3	1	0	2	NA

G1 : ≤ 40 ans / G2 : 41 – 59 ans / G3 : ≥ 60 ans

Une étude transversale a évalué les données histologiques de 114 patients qui ont reçu un examen par cystoscopie associée à une RTUV pour un cancer primaire de la vessie dans un hôpital au Pakistan [Naeem et al. 2015]. D'après la stadification de l'AJCC, les tumeurs Ta représentaient 11,5% des cas et les T1, 6,14% des cas. La cohorte représentait à la fois la population urbaine et la population rurale.

Une étude épidémiologique récente de grande envergure a comparé les taux d'incidence des tumeurs de vessie par stade et par grade tels que colligés dans les registres européens et américains [Schulz et al. 2020]. Au total plus de 600 000 cas ont été recensés notamment 111 0002 cas dans le registre allemand, 179 883 cas dans le registre anglais, 64 226 cas pour les Pays-Bas, 77 585 cas pour les pays nordiques et 184 519 cas pour le registre américain (SEER). Entre 2004 et 2014, l'incidence des tumeurs de vessie était plutôt stable en Allemagne et aux Pays-Bas et a augmenté en Angleterre et dans les pays nordiques (AAPC[30] : 0,8 et 0,5, respectivement). A contrario, cette incidence a diminué significativement aux USA (AAPC : -1,4). Ces données ont été comparées à celles d'une cohorte institutionnelle monocentrique de 803 patients candidats qui ont eu une cystectomie entre 2006 et 2016.

FIGURE 29 : COMPARAISON DES STADES TVNIM RAPPORTES DANS LES REGISTRES ALLEMANDS ET LE REGISTRE AMERICAIN, D'APRES [SCHULZ ET AL. 2020]

	TOUT		**Hommes**		**Femmes**	
Stade	Registres allemands	SEER - USA	Registres allemands	SEER - USA	Registres allemands	SEER - USA
Ta	45,7%	78,2%	46,5%	47,1%	43,3%	46,7%
Tis	3,8%	8,9%	3,9%	5,6%	3,3%	4,6%
T1	20,1%	39,8%	20,9%	24,5%	17,5%	22,1%

FIGURE 30 : EVOLUTION ENTRE 2004 ET 2014 DES STADES TVNIM RAPPORTES DANS LES REGISTRES ALLEMANDS ET LE REGISTRE AMERICAIN, D'APRES [SCHULZ ET AL. 2020]

	TOUT AAPC 95%IC [ ]		**Hommes** AAPC 95%IC [ ]		**Femmes** AAPC 95%IC [ ]	
Stade/Grade	Registres allemands	SEER - USA	Registres allemands	SEER - USA	Registres allemands	SEER - USA
Ta/G1	**-1,1 [-1,7 à -0,5]**	3,4 [-7,8 à 1,2]	**-1,4 [-1,9 à -0,8]**	-3,7 [-8 à 0,8]	-1,2 [-2,4 à 0,1]	-3 [-7,5 à 1,7]
Ta/G2/X	-0,7 [-1,8 à 0,4]	-1,1 [-4,9 à 2,8]	-1 [-2,1 à 0,2]	-1,3 [-4,8 à 2,5]	-1 [-2,5 à 0,6]	-0,3 [-3 à 2,5]
Ta/G3	**10,5 [7 à 14,2]**	-2,2 [-5,7 à 1,4]	**10,5 [6,4 à 14,7]**	-2,5 [-5,8 à 1]	**7,7 [2,2 à 13,4]**	-2 [-6,1 à 2,3]
Tis	6,2 [-0,7 à 13,5]	**-5,4 [-6,3 à -4,4]**	**5,6 [0,2 à 11,4]**	**-5 [-5,9 à -4]**	7,1 [-6,1 à 22,2]	**-7,4 [-8,9 à -5,9]**
T1/G1	**-2,8 [-4,3 à -1,2]**	**-6,8 [-9,6 à -4]**	**-3,4 [-4,8 à -2,1]**	-3,7 [-8 à 0,8]	-2,7 [-7,4 à 2,3]	**-10,2 [-14,8 à -5,4]**
T1/G2/X	**-5,1 [-5,8 à -4,3]**	**-4,3 [-6,4 à -2,1]**	**-5,1 [-5,8 à -4,5]**	-1,3 [-4,8 à 2,5]	**-6,5 [-8,7 à -4,2]**	**-3,6 [-7 à -0,2]**
T1/G3	**4,8 [3,1 à 5,2]**	0,3 [-0,7 à 1,3]	**3,9 [2,9 à 5]**	-2,5 [-5,8 à 1]	**3,9 [1,3 à 6,6]**	-0,7 [-1,6 à 0,2]
Ta	-0,1 [-0,6 à 0,5]	**-1,2 [-1,6 à -0,9]**	-0,3 [-0.7 à 0,2]	**-1,5 [-1,8 à -1,1]**	-0,6 [-1,5 à -0,3]	**-1,1 [-1,7 à -0,4]**
T1	-0,4 [-1 à 0,2]	**-1,3 [-1,6 à -1]**	-0,6 [-1,3 à 0]	**-1,3 [-1,6 à -0,9]**	-1,1 [-2,7 à 0,6]	**-1,9 [-2,5 à -1,4]**

[30] Average Annual Percent Changes

FIGURE 31 : TAUX D'INCIDENCE DES TVNIM

	Primodiagnostic				Récidive				Progression	Tous types confondus
	Ta	Tis	T1	TVIM	Ta	Tis	T1	TVIM	TVIM	
Europe **[Cozar et al. 2015] / Espagne**	29,3% (724/2476)	0,9% (23/2476)	42,3% (1046/2476)	-	39,0% (98/1809)	3,2% (703/1809)	33,8% (610/1809)	-	-	Primodiagnostic : 24,4 / 100 000 Récidive : 17,8 / 100 000
[Schulz et al. 2020]/Allemagne	45,7%	3,8%	20,1%							
USA **[Nielsen et al. 2014]**	augmentation de 5,52 à 9,09 / 100 000 habitants ; p<0,0001	diminution de 2,57 à 1,9 / 100 000 habitants ; p<0,0001	diminution de 6,65 à 4,61 ; p<0,0001		-	-	-	-	-	-
[Schned et al. 2008]	66%	5%	21%	8%						
[Schulz et al. 2020]	78,2%	8,9%	39,8%							
Monde **[Gunlusoy et al. 2016]**	32%	-	55%	13%	-	-	-	-	-	-
[Naeem et al. 2015]	11,5%	-	6,14%	-						

► Récidive

Une étude rétrospective de 704 patients, présentant des TVNIM de G1/G2 sans CIS traités par résection trans urétrale, a évalué le risque de récidive et de progression des TVNIM de bas risque et de risque intermédiaire [Golabesk et al. 2017]. Après un suivi médian de 64,9 mois, plus de la moitié des TVNIM de bas grade ne récidivent pas (59,3%), Parmi ceux qui récidivent, la plupart l'étaient dans les 5 premières années (36,6% vs 3,6% après 5 ans), 1,1% ont progressé en stade dont 87,5% sont survenues dans les 5 premières années, 2,4% des patients ont développés une récidive du haut appareil urinaire dont 94,1% dans les 5 premières années. Par ailleurs, les facteurs de risque de récidive étaient la présence d'une tumeur multifocale ou de stade pT1. Une attention particulière devra donc être portée chez ces patients.
Le suivi de l'étude est correct avec un suivi médian d'environ 5 ans. Il semble raisonnable de surveiller ces tumeurs pour une durée de 5 ans. A noter que l'étude incluait des tumeurs G2 qui sont aujourd'hui classées en haut grade soit non de risque faible ou intermédiaire mais plutôt de haut ou très haut risque. Par ailleurs, les tumeurs pT1 sont aussi classées dans la catégorie haut ou très haut risque. Cela diminue la puissance des conclusions que l'on peut en tirer selon des recommandations qui sont en vigueur à ce jour [Golabesk et al. 2017].

La récidive était significativement moindre dans le G1, par comparaison au groupe G2 (18,6% vs 47,2% ; p=0,001) et au groupe G3 (18,6% vs 38,2% ; p=0,001) (cf. Figure 32) [Gunlusoy et al. 2016]. Il en était de même en termes de temps jusqu'à la récidive (p=0,001). En revanche, la différence entre les différents groupes d'âge n'était pas significative en termes de temps jusqu'à la progression tumorale (p=0,349) ni en termes de taux de progression (p=0,15).

FIGURE 32 : RECIDIVE ET PROGRESSION EN FONCTION DE L'AGE, D'APRES [GUNLUSOY ET AL. 2016]

	Group 1	Group 2	Group 3	*p*
Tumor recurrence	17	34	29	0.001*
Tumor progression	10	16	12	0.15*
Mean tumor recurrence time (mo)	13.6	8.7	9.2	0.001**
Mean tumor progression time (mo)	15.7	12.4	10.1	0.349**

*Chi-square test; **Kruskal–Wallis test.

G1 : ≤ 40 ans / G2 : 41 – 59 ans / G3 : ≥ 60 ans

Les caractéristiques histopathologiques des tumeurs en fonction de l'âge permettent de conférer une information pronostique sur l'évolution de la tumeur. En effet, dans leur évaluation rétrospective de 152 patients âgés de moins de 40 ans, Compérat et al. rapportent que le grade histologique, le stade et la multifocalité étaient fortement corrélés à la récidive tumorale. Parmi 152 patients, 86% étaient TVNIM (0% Tis, 73% Ta et 13% T1) [Compérat et al. 2015].

► Mortalité des TVNIM

France

Une étude multicentrique menée par le CCAFU suggérait une influence de la profondeur d'infiltration tumorale du chorion et plus particulièrement du franchissement de la muscularis mucosae (MM) sur le pronostic des tumeurs urothéliales de vessie T1 [Faivre d'Arcier et al. 2010]. En effet, lorsque tous les patients T1a (tumeur infiltrant la partie superficielle du chorion jusqu'à la MM incluse sans la dépasser) et T1b (tumeur infiltrant la partie profonde du chorion c'est-à-dire dépassant la MM) inclus dans 6 centres entre 1997 et 2004 ont été suivis sur 45,4 mois en moyenne (T1a vs T1b) :

- Survie sans récidive à 5 ans : 34,2% vs 43,9% ; p<0,3
- Survie sans progression à 5 ans : 84,3% vs 77,3% ; p>0,1
- Survie spécifique à 5 ans : 87,0% vs 81,1% ; p=0,008
- Survie globale à 5 ans : 76,2% vs 70,3% ; p<0,03

En analyse multivariée, le sous-stade T1a était un facteur protecteur indépendant pour la survie sans progression (p<0,02), la survie spécifique (p=0,002) et la survie globale (p=0,009). *Il s'agit d'une étude rétrospective de 387 patients. Le stade tumoral était confirmé sur pièce opératoire sans relecture centralisée. Les 2 groupes Ta et Tb étaient comparables à l'exception du grade qui était significativement plus élevé dans le groupe des tumeurs Tb (p<0,0001).*

Europe

La mortalité des Ta LG et Ta HG ainsi que celle des Tis a été évaluée chez une population danoise [Erikson et al. 2018]. Les 17,941 patients diagnostiqués pour la première fois avec des tumeurs de vessie entre 2000 et 2010 ont été inclus dans la base de données « Danish Bladder Cancer Cohort » et suivis jusqu'au 1er janvier 2016. Par comparaison à la population générale,

- les patients Ta LG avaient 46% plus de risque de décès (après ajustement sur l'âge et le genre) (HR = 1,46 ; 95%IC [1,42–1,51] ; p < 0,001). Ce risque était de 28% (HR = 1,28 ; 95%IC [1,24–1,32] ; p < 0,001) après ajustement sur le statut marital, économique, éducatif et sur les comorbidités. La survie de ces patients était constante durant la période d'observation ;
- les patients Ta HG avaient 79% plus de risque de décès (HR = 1,79 ; 95%IC [1,69–1,90] ; p < 0,001) ; ce risque était diminué de manière considérable après 5 ans de suivi (HR = 1,43 ; 95%IC [1,30–1,57] ; p < 0,001) ;
- les patients Tis plus de 100% de risque de décès (HR = 2,02 ; 95%IC [1,79–2,26] ; p < 0,001) ; ce risque était diminué de manière considérable après 5 ans de suivi (HR = 1,64 ; 95%IC [1,36–1,98] ; p < 0,001).

Les femmes semblent observer une plus faible survie spécifique ou survie relative, par comparaison aux hommes, expliquée en partie par une plus grande représentativité des formes agressives, tel que rapporté dans une étude populationnelle nationale [Thorstenson et al. 2016]. En effet, 30,310 patients (74,9% hommes et 25,1% femmes) inclus dans le registre suédois « Swedish National Registry of Urinary Bladder Cancer" (SNRUBC) entre 1997 et 2011 ont été comparés par sous-groupes classés par type de tumeur, atteinte ganglionnaire, atteinte métastatique, primo traitement et survie. Les stades T2-T4 ont été plus représentés chez les femmes par comparaison aux hommes (p < 0,001). Il en était de même pour les

tumeurs de grade G1 (p < 0,001). En revanche, les Tis ou les T1G3 étaient plus observés chez les hommes. La survie spécifique du cancer à 5 ans était plus élevée chez les hommes (77% vs 72% ; p < 0,001). Il en était de même pour la survie relative à 5 ans (72% vs 69% ; p < 0,001).

USA

D'après une étude du SEER, la mortalité à 20 ans chez 134408 patients après un diagnostic de TVNIM (Ta, T1 et Tis) entre 1988 et 2015 était de 11% [Abdel-Rahman 2019].

Le risque de décès de TVNIM était 23,7 fois celui de la population générale (SMR : 23,7 ; 95%IC [23,05-24,43]).

	Ta	Tis	T1	Tous
SMR[31]	14,72 ; 95%IC [14,08-15,38]	29,22 ; 95%IC [26,63-31,98]	50,62 ; 95%IC [48,49-52,82]	23,74 ; 95%IC [23,05-24,43]

Une mortalité significativement plus élevée a été notée :

- Chez l'origine ethnique africaine par comparaison aux caucasiens (HR=1,711 ; 95%IC [1,564-1,872] ; p<0,0001)
- Chez les patients âgés de plus de 70 ans par comparaison aux plus jeunes (HR=2,005 ; 95%IC [1,916-2,099] ; p<0,0001).
- après diagnostic d'une récidive (après ajustement sur l'âge, le stade, l'année du diagnostic, le genre, la localisation de la tumeur, l'origine ethnique, le traitement chirurgical et le grade)
    - de TVNIM ou de TVIM (HR=6,97 ; 95%IC [6,56-7,40] ; p<0,0001),
    - de TVNIM (HR=3,802 ; p<0,0001)
    - de TVIM (HR=11,190 ; p<0,0001)
    - le taux de récidive étant de 52% en TVNIM et de 48% en TVIM
- en cas de stade T1 par comparaison au stade Tis (HR = 1,360 ; 95%IC [1,248 – 1,483] ; p<0,0001

Une mortalité significativement plus faible a été notée :

- en cas de stade Ta par comparaison au stade Tis (HR = 0,542 ; 95%IC [0,498-0,59] ; p<0,0001

La mortalité n'était pas différente ne dépendait pas du genre, ni de l'année du diagnostic, ni de la localisation topographique de la tumeur.

Monde

L'effet de l'âge sur la mortalité spécifique du cancer de la vessie (tous stades confondus) a été évalué d'après les données du SEER entre 2004 et 2016 [Luzzago et al. 2020]. Globalement, 33 970 patients (16,4%) vs 52 173 (25,1%) vs 64 537 (31,1%) vs 57 034 (27,4%) patients étaient âgés de moins de 60 ans vs 60-69 ans vs 70-79 ans vs ≥ 80 ans, respectivement. En analyse multivariée, l'âge avancé (≥ 80 ans) était associé à une plus grande mortalité spécifique par comparaison aux patients âgés de moins de 60 ans (HR=7,04 ; p<0,001). Ceci était aussi le cas chez les TVNIM à haut risque (Ta haut grade ou Tis-1N0M0 ; HR=2,77 ;

[31] Standardized Mortality Rate

p<0,001) ainsi que chez les TVIM (T2-3N0M0 ; HR=1,38 ; p<0,001). A l'inverse, la mortalité spécifique était inversement corrélée à l'âge, en cas d'atteinte régionale (T4N0M0 / TanyN1-3M0 ; HR=0,91 ; p=0,02) ou métastatique (TanyNanyM1 ; HR=0,75 ; p<0,001) [Luzzago et al. 2020].

FIGURE 33 : TAUX DE MORTALITE DES TVNIM

	Primodiagnostic				Récidive				Progression	Tous types confondus
	Ta	Tis	T1	TVIM	Ta	Tis	T1	TVIM	TVIM	
Europe **[Erikson et al. 2018]**	Risque de décès Bas grade :28-46% Haut grade : 79%	100%	-	-	-	-	-	-	-	-
USA **[Abdel-Rahman 2019]**	SMR[32] :14,7	29,2	50,6	-	-	-	-	-	-	-
Monde **[Chavan et al. 2014]**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Hommes : 3,3 / 100 000 Femmes : 0,9 / 100 000

[32] Standardized Mortality Rate

6.2 Comparaison entre plusieurs biomarqueurs

Etudes retenues pour analyse : Listing « SM/MA » : [Sathianathen et al. 2018] [Chou et al. 2015] [Anastasiadis et al. 2012]
Retrouvés dans la littérature grise : [Soria et al. 2018] (SM mais classé sous review dans Pubmed) [Mowatt et al. 2010]
Listing « tous types » : [Yafi et al. 2015] [Todenhofer et al. 2015] [Todenhofer et al. 2014] [Todenhofer et al. 2013b] [Todenhofer et al. 2013a] [Li et al. 2013] [Todenhofer et al. 2012] [Ludecke et al. 2012] [Abogunrin et al. 2012] [Kehinde et al. 2011]

► Synthèses méthodiques/méta-analyses

Cinq synthèses méthodiques ou méta-analyses, évaluant les performances de plusieurs biomarqueurs dans le diagnostic initial et dans le suivi, ont été identifiées [Sathianathen et al. 2018] [Anastasiadis et al. 2012] [Chou et al. 2015] [Soria et al. 2018] [Mowatt et al. 2010].

Une synthèse méthodique rapporte les performances de 5 biomarqueurs urinaires dans le suivi [Anastasiadis et al. 2012] :

- les **tests BTA** sont plus sensibles mais moins spécifiques que la cytologie (BTA stat, Se : 52,5-78% ; Sp : 69-87,1% et BTA trak, Se : 51-100% ; Sp : 73-92,5%). Un taux important de faux positifs est observé en cas d'hématurie liée à d'autres causes que l'atteinte tumorale [Anastasiadis et al. 2012] ;
- **NMP22** bladder cancer test (quantitative) a une Se de 34,6-100% et une Sp de 60-95% [Anastasiadis et al. 2012] ;
- **NMP22 bladderchek** a une Se de 49,5 - 65% et une Sp de 40-89,8% mais présente un taux élevé de faux positifs et est moins spécifique que la cytologie urinaire. Associé à la cystoscopie, ce test améliore la détection de TVNIM chez des patients à haut risque (Se 50-90%). Le test n'a pas montré de bénéfice chez des TVNIM de bas risque tumoral [Anastasiadis et al. 2012] ;
- **ImmunoCyt** a une Se plus élevée que cytologie seule surtout pour les TVNIM de bas grade mais moindre Sp et VPP tumorale. En association avec la cytologie urinaire, il a un Se de 50-100% et une Sp de 69-79% mais avec un taux de faux positifs élevé en présence d'hypertrophie bénigne de la prostate et de cystite. [Anastasiadis et al. 2012] ;
- **Urovision [Fisher et al.]:** plus sensible que la cytologie (68,6%-100% vs 48%) notamment pour la détection des Cis (100% vs 67%) [Anastasiadis et al. 2012].

Une autre synthèse méthodique suivie d'une méta-analyse de 57 études rapporte les performances diagnostiques de plusieurs biomarqueurs (NMP22 BC quantitatif, NMP22 BladderChek qualitatif, BTA TRAK™ quantitatif, BTA stat® qualitatif, UroVysion, ImmunoCyt et CxBladder) dans le diagnostic initial et dans le suivi des cancers de la vessie, et ce en substitution de la cystoscopie (+histologie) ou en association avec cette dernière [Chou et al. 2015]. La sensibilité des biomarqueurs était entre 57% et 82% ; la spécificité entre 74% et 88% ; le LR+ entre 2,52 et 5,53 et le LR- entre 0,21 et 0,48. Le niveau de preuve était modéré pour NMP22 quantitatif, BTA qualitatif, UroVysion et ImmunoCyt ; le niveau de preuve était faible pour les autres biomarqueurs. La sensibilité augmentait avec le stade ou le grade de la tumeur (cf. Figure 34). Les études qui ont comparé directement NMP22 quantitatif et BTA

qualitatif ne montraient pas de différence en termes de performances diagnostiques (niveau de preuve modéré). Pour les autres biomarqueurs, les comparaisons directes (head-to-head) étaient limitées. Les biomarqueurs étaient plus performants lorsqu'ils étaient associés à la cytologie mais manquaient la détection d'environ 10% de cas de cancer de la vessie.

Commentaires du groupe de travail : Les auteurs rapportent une hétérogénéité statistique dans la plupart des analyses ainsi que plusieurs biais méthodologiques dans la plupart des études. Très peu d'études ont été identifiées pour NMP22 qualitatif, BTA quantitatif et Cxbladder ; il s'agit d'une recherche bibliographique couvrant une période plutôt ancienne (janvier 1990 – juin 2015). Cette méta-analyse exclut les études de cas-témoins. Elle rapporte des valeurs de rapport de vraisemblance (likelihood ratio LR)[33] *qui est plus largement utilisé pour décrire la validité d'un test diagnostic car plus robuste que les VPP et VPN. Ces résultats ne distinguent pas la population avec des symptômes (diagnostic initial) de celle avec un antécédent de cancer de la vessie (suivi d'une récidive ou d'une progression).*

FIGURE 34 : PERFORMANCES DE BIOMARQUEURS URINAIRES DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DES CANCERS DE LA VESSIE, D'APRES [CHOU ET AL. 2015]

Variable	Sensitivity		Specificity		Positive LR (95% CI)	Negative LR (95% CI)
	Sensitivity (95% CI); τ^2 (*P* Value)	Studies, *n*	Specificity (95% CI); τ^2 (*P* Value)	Studies, *n*		
Quantitative NMP22						
Overall	0.69 (0.62-0.75); 0.33 (*P* = 0.0005)	19	0.77 (0.70-0.83); 0.62 (*P* < 0.0001)	19	3.05 (2.28-4.10)	0.40 (0.32-0.50)
Evaluation of symptoms	0.67 (0.55-0.77); 0.34 (*P* = 0.04)	9	0.84 (0.75-0.90); 0.45 (*P* = 0.02)	7	4.20 (2.65-6.67)	0.40 (0.29-0.55)
Surveillance	0.61 (0.49-0.71); 0.45 (*P* = 0.04)	10	0.71 (0.60-0.81); 0.54 (*P* = 0.01)	8	2.10 (1.58-2.80)	0.55 (0.44-0.69)
Qualitative NMP22						
Overall	0.58 (0.39-0.75); 0.57 (*P* = 0.14)	4	0.88 (0.78-0.94); 0.50 (*P* = 0.13)	4	4.89 (3.23-7.40)	0.48 (0.33-0.71)
Evaluation of symptoms	0.47 (0.33-0.61); 0.12 (*P* = 0.38)	2	0.93 (0.81-0.97); 0.52 (*P* = 0.31)	2	6.27 (2.98-13.2)	0.58 (0.46-0.72)
Surveillance	0.70 (0.40-0.89); 0.74 (*P* = 0.36)	2	0.83 (0.75-0.89); 0.74 (*P* = 0.31)	2	4.20 (3.22-5.47)	0.36 (0.16-0.81)
Qualitative BTA						
Overall	0.64 (0.58-0.69); 0.26 (*P* <0.0001)	22	0.77 (0.73-0.81); 0.27 (*P* < 0.0001)	21	2.80 (2.31-3.39)	0.47 (0.30-0.55)
Evaluation of symptoms	0.76 (0.67-0.83); 0.21 (*P* = 0.05)	8	0.78 (0.66-0.87); 0.50 (*P* = 0.02)	6	3.42 (2.04-5.74)	0.31 (0.21-0.46)
Surveillance	0.60 (0.55-0.65); 0.02 (*P* = 0.27)	11	0.76 (0.69-0.83); 0.26 (*P* = 0.02)	8	2.53 (1.92-3.34)	0.52 (0.47-0.59)
Quantitative BTA						
Overall	0.65 (0.54-0.75); 0.10 (*P* = 0.32)	4	0.74 (0.64-0.82); 0.14 (*P* = 0.27)	4	2.52 (1.86-3.41)	0.47 (0.37-0.61)
Evaluation of symptoms	0.76 (0.61-0.87)	1	0.53 (0.38-0.68)	1	1.61 (1.14-2.28)	0.46 (0.26-0.81)
Surveillance	0.58 (0.46-0.69); <0.0001 (*P* = 1.0)	2	0.79 (0.72-0.85); <0.0001 (*P* = 1.0)	2	2.77 (1.66-4.61)	0.54 (0.39-0.76)
FISH						
Overall	0.63 (0.50-0.75); 0.74 (*P* = 0.01)	11	0.87 (0.79-0.93); 0.90 (*P* = 0.003)	11	5.02 (2.93-8.60)	0.42 (0.30-0.59)
Evaluation of symptoms	0.73 (0.50-0.88); 0.36 (*P* = 0.40)	2	0.95 (0.87-0.98); <0.0001 (*P* = 1.0)	1	14.2 (5.2-39)	0.29 (0.14-0.60)
Surveillance	0.55 (0.36-0.72); 0.85 (*P* = 0.03)	7	0.80 (0.66-0.89); 0.80 (*P* = 0.03)	6	2.75 (1.95-3.89)	0.56 (0.42-0.76)
ImmunoCyt						
Overall	0.78 (0.68-0.85); 0.71 (*P* = 0.003)	14	0.78 (0.72-0.82); 0.25 (*P* = 0.001)	14	3.49 (2.82-4.32)	0.29 (0.20-0.41)
Evaluation of symptoms	0.85 (0.78-0.90); 0.10 (*P* = 0.30)	6	0.83 (0.77-0.87); 0.11 (*P* = 0.07)	7	4.89 (3.79-6.30)	0.18 (0.12-0.26)
Surveillance	0.75 (0.64-0.83); 0.34 (*P* = 0.05)	7	0.76 (0.70-0.81); 0.14 (*P* = 0.04)	8	3.09 (2.56-3.72)	0.33 (0.24-0.46)
Cxbladder						
Evaluation of symptoms*	0.82 (0.70-0.90)	1	0.85 (0.81-0.88)	1	5.53 (4.28-7.15)	0.21 (0.13-0.36)

BTA = bladder tumor antigen; FISH = fluorescence in situ hybridization; LR = likelihood ratio; NMP22 = nuclear matrix protein 22.
* Based on threshold selected for a specificity of 0.85.

[33] LR+ est calculé selon la formule : sensibilité/ (1-spécificité). Le rapport obtenu est le facteur par lequel on peut multiplier la cote pré-test (probabilité d'avoir la maladie avant le test dans la population générale) pour obtenir la cote post-test chez les patients ayant eu un test positif. Le LR+ a habituellement de valeur >1.0. Plus il est élevé, plus le risque que le patient ait la maladie est élevé. On considère qu'un LR+ est utile lorsque sa valeur dépasse 3-4. Le LR- est calculé selon la formule : (1-sensibilité) / spécificité. Le rapport obtenu est le facteur par lequel on peut multiplier la cote pré-test pour obtenir la cote post-test chez les patients ayant eu un test négatif. Le LR- a une valeur < 1.0. La formule qui lie le rapport de vraisemblance, le pré-test (probabilité a priori) et le post-test (probabilité a posteriori) est la suivante : Cote pré-test x rapport de vraisemblance = cote post-test.

Appendix Table 3. Direct (Within-Study) Comparisons of Diagnostic Accuracy of Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer

Variable	Sensitivity				Specificity			
	A (95% CI)	B (95% CI)	Difference (95% CI); τ^2 (*P* Value)*	Studies, *n*	A (95% CI)	B (95% CI)	Difference (95% CI); τ^2 (*P* Value)*	Studies, *n*
Quantitative NMP22 (A) vs. qualitative BTA (B)								
Overall†	0.69 (0.62 to 0.76)	0.66 (0.59 to 0.73)	0.03 (−0.04 to 0.10); 0.09 (*P* = 0.04)	7	0.73 (0.62 to 0.82)	0.76 (0.66 to 0.84)	−0.03 (−0.08 to 0.01); 0.42 (*P* = 0.02)	7
Tumor stage								
Ta	0.54 (0.45 to 0.62)	0.53 (0.45 to 0.61)	0.01 (−0.11 to 0.13); <0.0001 (*P* = 1.0)	5	No data	No data	-	-
T1	0.81 (0.67 to 0.90)	0.77 (0.63 to 0.88)	0.03 (−0.07 to 0.13); 0.41 (*P* = 0.08)	5	No data	No data	-	-
Tumor grade								
G1	0.52 (0.40 to 0.63)	0.44 (0.33 to 0.56)	0.08 (−0.09 to 0.25); <0.0001 (*P* = 1.0)	5	No data	No data	-	-
G2	0.67 (0.57 to 0.76)	0.65 (0.55 to 0.74)	0.01 (−0.10 to 0.12); 0.08 (*P* = 0.17)	5	No data	No data	-	-
BTA qualitative (A) vs. FISH (B)								
Overall	0.73 (0.62 to 0.82)	0.76 (0.65 to 0.84)	−0.03 (−0.14 to 0.09); 0.04 (*P* = 0.52)	2	0.76 (0.69 to 0.82)	0.92 (0.87 to 0.96)	−0.16 (−0.24 to −0.08); 0.002 (*P* = 0.83)	2
Tumor stage								
Ta	0.57 (0.47 to 0.67)	0.64 (0.54 to 0.74)	−0.07 (−0.21 to 0.07); <0.0001 (*P* = 1.0)	3	No data	No data	-	-
T1	0.81 (0.59 to 0.93)	0.71 (0.49 to 0.87)	0.10 (−0.16 to 0.35); <0.0001 (*P* = 1.0)	2	No data	No data	-	-
Tumor grade								
G1	0.37 (0.23 to 0.52)	0.50 (0.35 to 0.65)	−0.13 (−0.35 to 0.08); <0.0001 (*P* = 1.0)	3	No data	No data	-	-
G2	0.72 (0.59 to 0.82)	0.70 (0.57 to 0.81)	0.02 (−0.15 to 0.18); <0.0001 (*P* = 1.0)	3	No data	No data	-	-
ImmunoCyt (A) vs. FISH (B)								
Evaluation of symptoms	0.71 (0.54 to 0.84)	0.61 (0.43 to 0.76)	0.11 (0.001 to 0.21); 0.31 (*P* = 0.30)	3	0.71 (0.62 to 0.79)	0.79 (0.71 to 0.85)	−0.08 (−0.15 to −0.001); 0.07 (*P* = 0.34)	3
Tumor stage								
Ta	0.71 (0.46 to 0.87)	0.36 (0.17 to 0.61)	0.35 (0.13 to 0.56); 0.29 (*P* = 0.40)	2	No data	No data	-	-
T1	0.89 (0.66 to 0.97)	0.58 (0.36 to 0.77)	0.32 (0.05 to 0.58); <0.0001 (*P* = 1.0)	2	No data	No data	-	-
Low grade (G1 or low grade)	0.65 (0.47 to 0.80)	0.42 (0.25 to 0.60)	0.24 (0.05 to 0.24); 0.17 (*P* = 0.40)	3	No data	No data	-	-
Biomarker + cytologic evaluation (A) vs. biomarker alone (B)								
Overall	0.81 (0.75 to 0.86)	0.69 (0.61 to 0.76)	0.13 (0.08 to 0.17); 0.42 (*P* = 0.0003)	16	0.74 (0.70 to 0.78)	0.75 (0.71 to 0.79)	−0.01 (−0.04 to 0.02); 0.12 (*P* = 0.001)	13
Tumor stage								
Ta	0.82 (0.75 to 0.87)	0.79 (0.72 to 0.85)	0.03 (−0.05 to 0.11); 0.01 (*P* = 0.73)	5	No data	No data	-	-
T1	0.87 (0.75 to 0.94)	0.85 (0.73 to 0.92)	0.02 (−0.11 to 0.15); <0.0001 (*P* = 1.0)	5	No data	No data	-	-
Low grade (G1, low grade, or low malignant potential)	0.74 (0.63 to 0.82)	0.73 (0.63 to 0.82)	−0.01 (−0.10 to 0.09)	6	No data	No data	-	-
ImmunoCyt + cytologic evaluation (A) vs. ImmunoCyt alone (B)	0.79 (0.68 to 0.87)	0.69 (0.56 to 0.80)	0.09 (0.03 to 0.16); 0.55 (*P* = 0.01)	8	0.74 (0.68 to 0.79)	0.75 (0.70 to 0.80)	−0.02 (−0.05 to 0.01); 0.13 (*P* = 0.01)	7

BTA = bladder tumor antigen; FISH = fluorescence in situ hybridization; NMP22 = nuclear matrix protein 22.
* Based on Fisher exact test.
† Restricted to NMP22 studies using a cutoff of >10 U/mL.

Une deuxième synthèse méthodique a évalué les biomarqueurs dans le suivi des patients déjà traités pour un cancer de la vessie, parmi lesquels 6 biomarqueurs ayant été approuvés par la FDA dans cette indication [Soria et al. 2018]. Les résultats sont résumés dans la Figure 35.
Commentaires du groupe de travail : La période de recherche bibliographique n'est pas bien définie. Les critères de sélection des études ne sont pas retrouvés. Le comparateur n'est pas précisé (en association ou non avec la cystoscopie et/ou avec la cytologie urinaire) ni le critère de jugement (détection d'une récidive ou d'une progression).

FIGURE 35 : PERFORMANCES DANS LE SUIVI DES TVNIM (DETECTION RECIDIVE ET PROGRESSION), D'APRES [SORIA ET AL. 2018]

Biomarqueurs	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
BTA stat®	40 - 72	29 - 96	40 - 88	38 – 76,9
BTA TRAK™	50 - 62	68 - 87	45,4	88,4
NMP22 BC®	24 - 81	49 - 100	31 - 100	59 - 91
NMP22® BladderChek® Test	11 - 85,7	77 - 100	18,2 - 100	61,9 – 93,9
ImmunoCyt™ / uCyt1+™	50 - 85	62 - 86	26 - 72	81 - 93
UroVysion Bladder Cancer Kit®	13 - 100	63 - 100	21 - 83	67,9 - 100

Une étude d'évaluation d'une technologie de santé du NHS a dressé un état des lieux exhaustif de la littérature notamment sur les questions suivantes [Mowatt et al. 2010] :

- La place de la luminofluroresence dans le primo diagnostic au moment de la RTUV et dans le suivi des TVNIM ;
- La comparaison de la cystoscopie par luminofluorescence à la cystoscopie en lumière blanche en termes de réduction de la récidive et/ou de la progression des TVNIM ;

- La place des biomarqueurs (NMP22, ImmunoCyt et FISH) dans le primodiagnostic et dans le suivi des TVNIM.

NMP22

L'analyse des données « poolées » de 10119 patients inclus dans 28 études rapporte une sensibilité du test NMP22 de 68% ; 95%IC [62 - 74] et une spécificité de 79% ; 95%IC [74 - 84] [Mowatt et al. 2010]. Lorsque seules les 5 études évaluant le NMP22 BladderChek POC étaient considérées, la sensibilité et la spécificité médianes étaient respectivement de 65% [50 – 85] et de 81% [40 – 87]. La VPP médiane était de 52% [13 - 94] ; la VPN était de 82% [44 - 100]. Lorsque cette analyse a été faite sur la base du nombre d'échantillons inclus (3 études / 705 échantillons), avec un seuil de 10 UI/mL, la sensibilité médiane était de 49% [25 – 50] ; la spécificité était de 92% [68 – 94].

En termes de détection par type de cancers (pTa/G1/G2 vs pT1/G3/CIS vs CIS), la sensibilité médiane du test était plus élevée pour les CIS et les tumeurs de haut grade (50% [0 - 86] vs 83% [0 – 100] vs 83% [0 – 100]). Il en était de même lorsque le nombre d'échantillons était considéré (33% vs 82% [25 - 100] vs 25%). Nous notons les intervalles de confiance relativement larges probablement en raison du faible nombre d'études [Mowatt et al. 2010].

ImmunoCyt

L'analyse des données « poolées » de 2896 patients inclus dans 8 études rapporte une sensibilité du test ImmunoCyt de 84% ; 95%IC [77 - 91] et une spécificité de 75% ; 95%IC [68 - 83]. La VPP médiane était de 54% [26 - 70] ; la VPN était de 93% [86 - 100]. Lorsque cette analyse a été faite sur la base du nombre d'échantillons inclus (2 études / 2220 échantillons), la sensibilité était de 78% [71 – 85] ; la spécificité était de 76% [73 – 78] [Mowatt et al. 2010].

En termes de détection par type de cancers (pTa/G1/G2 vs pT1/G3/CIS vs CIS), la sensibilité médiane du test était plus élevée pour les CIS (81% [55 - 90] vs 90% [67 – 100] vs 100% [67 – 100]. Il en était de même lorsque le nombre d'échantillons était considéré (82% [79 - 84] vs 91% [84 - 100] vs 100%) [Mowatt et al. 2010].

UroVysion

L'analyse des données « poolées » de 2535 patients inclus dans 12 études (avec des seuils relativement homogènes, cf. Figure 36) rapporte une sensibilité du test FISH de 76% ; 95%IC [65 – 84] et une spécificité de 85% ; 95%IC [78 - 92]. La VPP médiane était de 78% [27 - 99] ; la VPN était de 88% [36 - 97]. Lorsque cette analyse a été faite sur la base du nombre d'échantillons inclus (1 étude / 103 échantillons), la sensibilité était de 39% alors que la spécificité était de 90% [Mowatt et al. 2010].

En termes de détection par type de cancers (pTa/G1/G2 vs pT1/G3/CIS vs CIS), la sensibilité médiane du test était plus élevée pour les CIS (65% [32-100] vs 95% [50 – 100] vs 100% [50 – 100]. Lorsque le nombre d'échantillons était considéré, cette sensibilité était plus élevée pour la détection des tumeurs pT1/G3/CIS (27% [22 - 37] vs 60% [50 – 67] ; aucune étude pour les CIS seuls) [Mowatt et al. 2010].

FIGURE 36 : LES DIFFERENTS SEUILS EMPLOYES DANS LES ETUDES EVALUANT LE TEST UROVYSION [MOWATT ET AL. 2010]

Study	Cut-off
Daniely 2007[94]	Minimum of four cells with gains of two or more chromosomes, or 12 or more cells with homozygous loss of the 9p21 locus
Friedrich 2003[95]	If 20% of the cells had a gain of two or more chromosomes (3, 7 or 17), or 40% of the cells had a gain of one chromosome or 40% loss of 9p21 locus
Halling 2000[97]	Five or more cells with polysomy
Junker 2006[98]	Five or more cells showed gains of more than one chromosome (3, 7 or 17), or 10 or more cells showed gains of a single chromosome (3, 7 or 17), or 10 or more cells showed homozygous loss of the 9p21 locus
Kipp 2008[99]	Four or more cells had polysomic signal patterns (gain of two or more of the four chromosomes in an individual cell), 10 or more cells demonstrated tetrasomy (four signal patterns for all four probes), or >20% of the cells demonstrated 9p21 homozygous deletion (loss of the two 9p21 signals)
May 2007[107]	Gain of two or more chromosomes in five or more cells per slide, or in cases of isolated gains of chromosome 3, 7, or 17 when the proportion of cells with such a gain was 10% or more of at least 100 cells evaluated, or when there were 10 or more cells with 9p21 loss
Meiers 2007[100]	Chromosomal gain of two or more chromosomes (+3, +7, +17) in four or more cells, or deletion of 9p21 in 12 or more cells
Mian 2003[101]	Four or more aneusomic of 25 counted cells
Moonen 2007[102]	Four or more of the 25 morphologically abnormal cells showed gains of two or more chromosomes (3, 7 or 17), or 12 or more of the 25 cells had no 9p21 signals
Sarosdy 2002[108]	Aneuploidy of chromosomes 3, 7 and 17 or loss of the 9p21 locus
Sarosdy 2006[103]	Assay was performed according to product instructions [the UroVysion Bladder Cancer Kit (UroVysion Kit) is designed to detect aneuploidy for chromosomes 3, 7, 17, and loss of the 9p21 locus]
Skacel 2003[104]	Chromosomal gain of two or more chromosomes in five or more cells per slide, or in cases of isolated gain of chromosome 3, 7 or 17 when the number of cells with such gain was ≥ 10%, or when 9p21 loss was the only abnormality, 12 or more cells with such loss
Sokolova 2000[105]	Five or more cells with polysomy
Yoder 2007[106]	More than two chromosomal gains of chromosomes 3, 7 or 17 in at least four analysed cells, or homozygous 9p21 deletion in at least 12 analysed cells, or isolated trisomy of chromosome 3, 7, or 17 in at least 10% of analysed cells

Dans cette synthèse méthodique, la sensibilité des 3 biomarqueurs évalués semble supérieure (peu de faux négatifs) à celle de la cytologie urinaire (44% ; 95%IC [38 – 51]), et ce sans chevauchement des intervalles de confiance. L'inverse était vrai en ce qui concerne la spécificité de la cytologie qui était meilleure (peu de faux positifs) que celle des 3 autres biomarqueurs (96% ; 95%IC [94 – 98]).

A noter qu'une bonne sensibilité (peu de faux négatifs et donc meilleure détection des tumeurs à haut risque) est à considérer au regard d'une éventuelle faible spécificité (plus de faux positifs et donc plus de biopsies potentielles ou d'autres examens qui seraient inutiles impactant la qualité de vie des patients).

Nous notons une hétérogénéité de la population (primo diagnostic et suivi) dans une même étude mais aussi une hétérogénéité parmi les études du critère de jugement évalué (détection de différents stades grades : pTa, pTaG1, pTaG1–2, pTaG2, pTaG2–3, pTaG3, pTa-T1, G1–2, pT1, pT1G1, pT1G1–2, pT1G2, pT1G3, > pT1, CIS, G3, pT2G2, pT2G3, ≥pT2, ≥pT2G3 et pT4G3 rapportée à l'échelle du nombre de patients ou parfois sur la base du nombre de biopsies). Les traceurs employés dans les cystoscopies en luminofluroescence sont variables en fonction des études (5-ALA, HAL, Hypericin), or chacun est caractérisé par ses propres performances diagnostiques pouvant ainsi induire un biais à l'interprétation des résultats [Mowatt et al. 2010].

Une revue systématique récente suivie d'une méta-analyse évalue, dans un contexte de primodiagnostic des tumeurs de vessie, les performances de plusieurs biomarqueurs approuvés par la FDA, parmi lesquels les tests BTA qualitatif, Cxbladder, NMP22 qualitatif, NMP22 quantitatif, UroVysion et uCyt+ [Sathianathen et al. 2018]. La sensibilité de détection était entre 67% et 95% ; la spécificité entre 68% et 93% (Se / Sp) :

- BTA qualitatif (2 études) : 67%; 95%IC [40-85] / 68%; 95%IC [55-79] ;
- Cxbladder (1 étude) : 82% ; 95%IC [71-89] / 85% ; 95%IC [81-88] ;
- NMP22 qualitatif (4 études) : 70% ; 95%IC [46-87] / 85% ; 95%IC [83-87] ;

- NMP22 quantitatif (5 études) : 79% ; 95%IC [63-90] / 76% ; 95%IC [67-93] ;
- UroVysion (1 étude) : 69% ; 95%IC [55-80] / 78% ; 95%IC [75-83] ;
- uCyt+ (2 études) : 83% ; 95%IC [78-87] / 87% ; 95%IC [85-89].

Les comparaisons directes avec la cytologie rapportent une supériorité des biomarqueurs en termes de sensibilité au prix d'une plus faible spécificité, à l'exception des tests de NMP22 et BTA (cf. Figure 37).

Commentaires du groupe de travail : Les auteurs rapportent une hétérogénéité statistique dans la plupart des analyses ainsi que plusieurs biais méthodologiques dans la plupart des études. Peu d'études auraient été oubliées puisque plusieurs bases ont été recherchées (Medline, Embase, ScienceDirect, La Cochrane, HTA, Google Scholar et Web of science). La revue a été conduite selon les critères PRISMA ; les études ont été analysées selon la grille QUADAS-2. Les résultats sont à interpréter avec prudence compte tenu du faible nombre d'études identifiées [1-5] ne permettant pas de rapporter des résultats par stade/grade. La plupart des études étaient rétrospectives et ne précisaient pas le seuil du test « index » ou si la cystoscopie était réalisée sans connaissance des résultats des biomarqueurs, ce qui induit un risque de biais de performance.

FIGURE 37 : COMPARAISON PARMI LES ETUDES DE LA SENSIBILITE ET DE LA SPECIFICITE ENTRE LES BIOMARQUEURS ET LA CYTOLOGIE

Biomarker	Studies	Sensitivity				Specificity			
		Cytology	Biomarker	Difference	*p* value	Cytology	Biomarker	Difference	*p* value
BTA	2	0.67 (0.40 to 0.85)	0.67 (0.40 to 0.85)	0 (–0.27 to 0.18)	>0.99	0.98 (0.60 to 0.89)	0.69 (0.55 to 0.79)	–0.29 (–0.43 to –0.19)	<0.01
CxBladder	1	0.56 (0.44 to 0.68)	0.82 (0.71 to 0.89)	0.26 (0.15 to 0.33)	<0.01	0.92 (0.89 to 0.94)	0.85 (0.81 to 0.88)	–0.07 (–0.11 to –0.04)	<0.01
NMP22 Qualitative	2	0.67 (0.52 to 0.80)	0.79 (0.65 to 0.89)	0.12 (0.01 to 0.27)	0.21	0.98 (0.84 to 0.99)	0.84 (0.69 to 0.93)	–0.14 (–0.15 to 0)	0.08
NMP22 Quantitative	2	0.44 (0.24 to 0.66)	0.78 (0.35 to 0.96)	0.34 (–0.09 to 0.52)	0.14	0.99 (0.87 to 1.0)	0.82 (0.69 to 0.90)	–0.17 (–0.30 to –0.09)	<0.01
uCyt	2	0.46 (0.41 to 0.52)	0.82 (0.77 to 0.87)	0.36 (0.31 to 0.41)	<0.01	0.95 (0.93 to 0.96)	0.87 (0.85 to 0.89)	–0.12 (–0.10 to –0.06)	<0.01

► Etudes prospectives

D'autres études prospectives ont comparé les biomarqueurs entre eux ou à la cytologie urinaire, et ce aussi bien dans un contexte de primodiagnostic que dans le suivi : [Yafi et al. 2015] [Todenhofer et al. 2015] [Todenhofer et al. 2014] [Todenhofer et al. 2013b] [Todenhofer et al. 2013a] [Li et al. 2013] [Todenhofer et al. 2012] [Ludecke et al. 2012] [Abogunrin et al. 2012] [Kehinde et al. 2011].

Comparaison des biomarqueurs avec la cytologie urinaire par type de population

L'association de la cytologie urinaire avec le test NMP22® BladderChek® semble conférer la meilleure sensibilité de détection des cancers de haut grade, par comparaison aux autres biomarqueurs considérés seuls ou en association avec la cytologie [Yafi et al. 2015] (cf. Figure 38). En analyse multivariée (ajustement sur l'âge, le tabagisme, diagnostic initial ou suivi, stade pathologique et le grade), un stade élevé (TVNIM vs TVIM) (cytologie, NMP22) et un haut grade (cytologie, BTA Stat, NMP22, ImmunoCyt) étaient des facteurs indépendants associés à de bonnes performances des biomarqueurs.

Commentaires du groupe de travail : Malgré son caractère prospectif, cette étude présente quelques limites : faible effectif mais un taux relativement élevé de cancers détectés (76%) et population hétérogène (parmi 109 patients inclus, 39% se présentaient pour un primodiagnostic et 61% dans le cadre d'un suivi). De plus, le temps depuis la dernière tumeur détectée ainsi que le traitement reçu n'ont pas été considérés dans l'analyse mutivariée. La collecte des urines a été effectuée par lavages ou manipulations par dispositif urinaire pour

25% des patients. Le délai maximal admis entre les mesures des biomarqueurs et l'histologie était d'un an. Le seuil employé pour les différents biomarqueurs n'était pas défini.

FIGURE 38 : PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE BTA STAT, NMP22 BLADDERCHEK, IMMUNOCYT ASSOCIES OU NON A LA CYTOLOGIE [YAFI ET AL. 2015].

	Cytologie	BTA Stat	NMP22® BladderChek®	ImmunoCyt	Cytologie +BTA Stat	Cytologie + NMP22® BladderChek®	Cytologie+ImmunoCyt
Sensibilité	48%	61%	58%	62%			
Spécificité	86%	78%	85%	79%			
Sensibilité bas grade	16%	36%	25%	47%			
Sensibilité haut grade	84%	91%	92%	83%	91%	94%	90%
Spécificité haut grade					78%	84%	78%

La positivité de la cytologie urinaire était plus élevée dans le groupe de patients en récidive (33%) par comparaison aux patients nouvellement diagnostiqués (28%), tel que rapporté dans une étude prospective de 178 patients qui a comparé la cytologie urinaire et les 2 tests NMP22 Bladder Check et UroVysion chez 3 types de population (nouvellement diagnostiqués, en récidive, en rémisson) [Kehinde et al. 2011]. A l'inverse, la positivité du test NMP22 Bladder Check était moins élevée dans le groupe de patients en récidive (57%) par comparaison aux patients nouvellement diagnostiqués (82%). Pour le test UroVysion, cette sensibilité était de 80 à 85%. Pour la cytologie, NMP22 et UroVysion, la spécificité était la même pour les 2 groupes primodiagnostic / récidive (95% / 67% / 48%). Les taux de détection par les 2 tests NMP22 Bladder Check et UroVysion étaient plus élevés que le taux détecté par la cytologie et ne dépendaient pas du grade (100% pour tous les grades) alors que la positivité de la cytologie urinaire était plus élevée pour les haut grades (G1: 12,0% vs G3: 70% ; p<0,0001) [Kehinde et al. 2011].

Commentaires du groupe de travail : Un seul cytopathologiste et un seul anatomopathologiste pour la lecture des lames de biopsies ou de RTUV. Uniquement, la cystoscopie en lumière blanche était employée. Les patients étaient relativement jeunes 57 ans [16-76] avec un faible effectif inclus et analyse en sous-groupes. Tous les tests ont été réalisés en aveugle des autres résultats. Les fumeurs ont été exclus du bras "témoins" ; pas de lavages de la vessie lors de la collecte des urines [Kehinde et al. 2011].

Algorithme associant plusieurs biomarqueurs

L'association de plusieurs biomarqueurs impliqués dans différentes voies de la carcinogénèse des tumeurs urothéliales (cf. Figure 39) semble entraîner une amélioration de la prédiction du diagnostic du cancer de vessie par comparaison aux données démographiques (âge et nombre d'années de tabagisme), tel que rapporté dans une étude comparative de 80 patients avec un cancer urothélial et de 77 témoins [Abogunrin et al. 2012]. En effet, dans cette étude, les biomarqueurs qui ressortaient significatifs en analyse univariée ont été incorporés dans 2 algorithmes différents. Le premier algorithme, associant les données démographiques

(permettant de palier aux différences entre les 2 groupes cas et témoins), **NMP22 BladderChek qualitatif** et EGF, a une AUC augmentée de 0,76 ; 95%IC [0,69-0,84] pour les données démographiques seules à 0,90 ; 95%IC [0,83-0,97] pour l'algorithme. Le second algorithme associant les données démographiques, **BTA TRAK™ quantitatif**, CEA et la thrombomoduline a une AUC augmentée de 0,76 ; 95%IC [0,69-0,84] pour les données démographiques seules à 0,86 ; 95%IC [0,80-0,92] pour l'algorithme mais nous notons un chevauchement des intervalles de confiance. La sensibilité était de 91% [0,83-0,98] pour les 2 algorithmes ; la spécificité était de 79% ; 95%IC [0,67-0,92] et de 71% ; 95%IC [0,61-0,81] pour le 1er et le 2nd algorithme, respectivement.

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective comparative conduite selon les critères STARD mais de faible effectif. La population est hétérogène avec des traitements reçus plus ou moins différents : parmi les 80 patients avec un cancer confirmé, 46 patients étaient nouvellement diagnostiqués [Abogunrin et al. 2012].

FIGURE 39 : LES DIFFERENTES VOIES CARCINOLOGIQUES DES BIOMARQUEURS IMPLIQUES DANS LE CANCER DE LA VESSIE, D'APRES [ABOGUNRIN ET AL. 2012]

Pathways	Biomarkers
Differentiation	CEA, CK18
Inflammation	CRP, HA, IL-6, IL-8, NGAL, MCP-1, TNFα
Coagulation	d-Dimer, TM
Growth	EGF, HA, IL-1α, IL-1β, IL-8, NMP22
Glycolysis	NSE
Apoptosis	FAS, NMP22
Angiogenesis	HA, IL-1α, IL-1β, IL-8, VEGF, vWF
Metastases	CEA, HA, IL-8, MMP-9, MMP-9 NGAL complex, NGAL
Immune	BTA, IL-2, IL-4, IL-8

Abbreviations: BTA, bladder tumor antigen; CEA, carcino-embryonic antigen; CK18, cytoKeratin 18; IL, interLeukin; CRP, C-reactive protein; EGF, epidermal growth factor; HA, hyaluronidase; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; MMP-9, matrix metalloproteinase-9; NGAL, neutrophil-associated gelatinase lipocalin; NMP22, nuclear matrix protein 22; NSE, neuron-specific enolase; TNF-α, tumor necrosis factor-alpha; TM, thrombomodulin; VEGF, vascular endothelial growth factor; vWF, von Willebrand factor.

En termes de détection de cancer de la vessie, le test FISH semble plus sensible que la cytologie urinaire (p=0,022) ou le test NMP22 BladderChek (p=0,004) [Li et al. 2013]. Globalement, pour la cytologie urinaire, le test FISH et le test NMP22, la sensibilité de détection était de 73,1%, 86,5% et 67,6%, respectivement. L'association des 3 tests améliore la sensibilité de détection (96,7%) par comparaison à la cytologie seule (p<0,001), au test NMP22 (p<0,001) et au test FISH (p=0,016) au prix d'une légère diminution de la spécificité. La sensibilité des 3 tests était significativement augmentée avec le grade (p<0,05).

Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude, parmi 135 patients et 37 témoins inclus, 104 avaient un cancer urothélial confirmé (vessie, rein, uretère) ; la cytologie urinaire et les tests FISH et NMP22 étaient réalisables chez 175, 149 et 119 cas, respectivement. Les 3 tests ont été réalisés de manière indépendante en aveugle des données cliniques. La population était hétérogène en termes d'atteinte par d'autres cancers ou d'antécédent de cancer urothélial. L'étude manque de puissance (faible effectif) [Li et al. 2013].

Chez les patients suivis pour des TVNIM, l'association FISH + uCyt+ à la cytologie semble manquer le moins de tumeurs G3/Cis/≥pT1 (VPN cytologie + FISH: 98,8% ; cytologie + uCyt+: 98,2% ; FISH + uCyt+ : 99,1%) [Todenhofer et al. 2014]. En cas de cytologie négative, la FISH et le test uCyt+ permettaient la détection de 19 et de 14 tumeurs supplémentaires, respectivement, parmi lesquels 4 [Fisher et al.] et 3 uCyt+) étaient des formes agressives (≥pT1 ou G3 ou Cis). Dans cette étude, parmi 26,5% des patients ont une récidive confirmée.
Commentaires du groupe de travail : La population est hétérogène en termes de délai entre la dernière tumeur détectée et la collecte des urines (délai médian : 6 mois [3-94]). La population est incluse sur une large période (2006 – 2011) avec un risque d'hétérogénéité en termes de prise en charge (ex : la classification WHO 1973 a été employée pour certains patients).

Performances des biomarqueurs en cas de cytologie urinaire équivoque

Le test FISH semble permettre de distinguer, parmi les cas de cytologie urinaire équivoque, (43 cas), les vrais positifs des faux positifs [Li et al. 2013]. En effet, parmi ces cas, le test FISH était positif dans 85,7% (24/28) chez les patients avec un cancer urothélial confirmé vs 37,5% (3/8) chez les cas témoins ; p=0,021. Le test NMP22 BladderChek l'était chez 61,9% (13/21) vs 50,0% (4/8) ; p=0,683.

Une autre étude confirme la valeur ajoutée du test FISH sur la cytologie urinaire [Todenhofer et al. 2013b]. Les 808 patients inclus étaient tous candidats à une urétrocystoscopie pour suspicion de cancer urothélial suivie de RTUV en cas de cancer détecté. Parmi ces patients, 115 avaient un ancer confirmé (14,2%). La meilleure performance diagnostique était relevée pour la cytologie et pour la FISH (AUC-ROC = 0,78 et 0,79, respectivement), ceci n'était pas le cas pour les 2 autres tests réalisés (uCyt+ et NMP22-ELISA). L'association de la « cytologie + FISH » (AUC-ROC= 0,83) permettait d'identifier, parmi les 643 patients détectés négatifs par la cytologie, 12 tumeurs supplémentaires dont 5 de grade 3 / Cis. L'adjonction du test uCyt+ à la combinaison « FISH+cytologie » améliore davantage les performances diagnostiques (AUC-ROC=0,86), ceci n'était pas le cas lorsque le NMP22-ELISA était ajouté. A noter que l'absence de comparaison statistique entre les différentes AUC-ROC.
Commentaires du groupe de travail : Cette étude montre un intérêt de l'association de plusieurs marqueurs malgré un nombre de patients avec cancer confirmé qui est relativement faible (109 cancers de la vessie) [Todenhofer et al. 2013b]. Le statut tabagique des patients n'est pas défini. L'absence de valeur ajoutée du NMP22 nécessite d'être confirmée puisque le seuil employé dans cette étude (10 UI/mL) n'est pas validé. La plupart des patients (76,5%) ont eu des manipulations mécaniques des voies urinaires (dispositifs urinaires, TR, cystoscopie) au moment de la collecte des urines pouvant impacter les résultats des tests notamment celui du NMP22 (cf. analyse ci-après) [Todenhofer et al. 2012].

La même équipe a évalué la valeur ajoutée de l'association de plusieurs biomarqueurs (FISH, uCyt+ et NMP22-ELISA) à la cytologie urinaire en termes de détection des formes agressives du cancer de la vessie [Todenhofer et al. 2013a]. Sur les 2113 patients candidats pour une urétrocystoscopie suivie d'une RTUV en cas de cancer confirmé, 502 avaient un cancer confirmé de la vessie (23,8%). Les taux de faux négatifs détectés par la cytologie, le test FISH et le NMP22 étaient significativement plus faibles en cas de TVIM par comparaison aux TVNIM (p<0,001 ; p=0,01 et p=0,05, respectivement). Il en était de même pour les grade G3 et les Cis par comparaison aux grades G1 et G2 (p<0,001 ; p=0,0002 et p<0,001, respectivement). En cas de cancer suspecté à l'urétéroscopie, la positivité simultanée de la cytologie et du NMP22

(seuil 20 UI/mL) était associée à 20 fois plus de risque de détection de G3/Cis (RR=20,86 ; 95%IC [4,24-377,58] ; p<0,0001) et à 10 fois plus de risque de détection de TVIM (RR=9,45 ; 95%IC [1,88-172,08] ; p=0,003). Un seuil optimal du test NMP22-ELISA permettant la distinction des TVIM des TVNIM a été déterminé. L'AUC-ROC était de 0,65 (p=0,01) pour un seuil optimal de 103,9 UI/mL (sensibilité = 50%, spécificité = 70,1%). Pour la distinction des G3/Cis des G1/G2, ce seuil était de 13,6 (AUC-ROC = 0,679 ; p=0,001 ; sensibilité = 9,4% ; spécificité = 40,1%).

Commentaires du groupe de travail : Cette étude a l'avantage d'inclure un nombre important de patients [Todenhofer et al. 2013a]. Toutefois, la plupart des patients (64,5%) ont eu des manipulations mécaniques des voies urinaires (dispositifs urinaires, TR, cystoscopie) au moment de la collecte des urines pouvant impacter les résultats des tests notamment celui du NMP22 (cf. analyse ci-après) [Todenhofer et al. 2012].

Performances des biomarqueurs en cas de cystoscopie négative

Les biomarqueurs auraient une place, malgré une cystoscopie négative, dans le suivi de 140 patients après prise en charge de leur TVNIM tel que rapporté dans une étude incluant 140 patients parmi lesquels 33,0% et 9,8% ont récidivé ou progressé au bout de 24 mois de suivi [Todenhofer et al. 2015]. Le délai médian jusqu'à la récidive était de 11,5 mois [3-24] ; celui jusqu'à la progression était de 11 mois [3-24]. Tous les biomarqueurs ici évalués étaient pronostiques

- de la récidive (positifs vs négatifs) :
  - Cytologie : 52,6% vs 21,9% ; HR=3,9 ; 95%IC [1,75-9,2] ; p<0,001
  - FISH : 47,6% vs 25,0% ; HR=3,3; 95%IC [1,5-7,6] ; p=0,01
  - uCyt+ : 43,8% vs 22,4% ; HR=2,7 ; 95%IC [1,2-6,2] ; p=0,003
  - NMP22-ELISA : 43,8% vs 16,7% ; HR=4,2 ; 95%IC [1,7-10,8] ; p=0,001
- de la progression (positifs vs négatifs) :
  - Cytologie : 23,1% vs 4,0% ; HR=7,2 ; 95%IC [2,0-34,2] ; p<0,001
  - FISH : 21,4%, vs 4,2%; HR=6,2 ; 95%IC [1,7-29,7] ; p=0,004
  - uCyt+: 19,2% vs 4,5%; HR=5,1 ; 95%IC [1,4-23,8] ; p=0,01
  - NMP22-ELISA : 13,6% vs 6,2% ; HR=2,4; 95%IC [0,7-11,1] ; p=0,19 (NS)

Dans le sous-groupe avec une cytologie négative, seul le test NMP22-ELISA était associé à une augmentation du risque de récidive (p=0,01) alors que FISH et uCyt+ n'étaient pas pronostiques de la récidive chez ces patients. En cas de négativité simultanée de la cytologie et du test NMP22, seuls 13,5% et 5,4% des patients récidivent ou progressent après 24 mois.

Commentaires du groupe de travail : La collecte des urines a été effectuée juste avant la cystoscopie. Ces résultats nécessitent d'être confirmés sur un plus large effectif et sur une population moins hétérogène notamment en termes de délai entre la confirmation de la dernière tumeur et la collecte des urines (dans cette étude la médiane était de 6 mois [3-48]), d'autant plus que l'urologue avait connaissance des résultats des tests ce qui aurait pu influencer la décision de réaliser une cystoscopie.

► Etudes analytiques

Les études suivantes ont été identifiées : [Todenhofer et al. 2012] [Ludecke et al. 2012].

Parmi les symptômes des cancers de la vessie, une macrohématurie aiguë et une microhématurie chronique sont observées, dans environ 60% et 30% des cas, respectivement.

Pour cette raison, il est pertinent d'évaluer les performances d'un test diagnostique dans un contexte d'hématurie. Pour ce faire, une étude a évalué l'impact du sang dans les urines de personnes jeunes asymptomatiques sur les résultats des tests dits « rapides » ou POC (Point Of Care) utilisés dans le diagnostic initial du cancer de la vessie [Ludecke et al. 2012]. Les résultats de ces tests ont été comparés à leurs dilutions respectives par différentes concentrations de sang. Le test BTA stat® qualitatif était sensible à l'hématurie, ce qui a pour conséquence la détection de 100% de faux positifs dans tous les échantillons compenant du sang, et ce jusqu'à 130 érythrocytes/microL. Ceci n'était pas le cas pour la cytologie urinaire ni pour le test NMP22 BladderChek qualitatif.

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude expérimentale pilote. Le nombre de patients n'est pas précisé. 13 dilutions ont été effectuées en triplicate [Ludecke et al. 2012].

La spécificité des biomarqueurs semble aussi impactée par l'inflammation (documentée au microscope) et par l'utilisation de dispositifs urinaires (manipulation mécanique), tel que rapporté dans une étude de 1386 patients [Todenhofer et al. 2012]. Dans cette étude, 24,3% des patients (n=336) avaient un cancer confirmé de la vessie. Avec le test NMP22 (ELISA), des faux positifs ont été détectés dans 74,3% des cas avec utilisation de dispositifs uinaires vs 38,4% sans utilisation de dispositifs urinaires (p<0,0001). De même, un état inflammatoire entraînait une augmentation de faux positifs détectés par le test NMP22 (85,3% vs 61,4% ; p<0,0001). Ceci n'était pas le cas pour la cytologie urinaire ni pour l'ImmunoCyt ni pour la FISH/UroVysion dont les résultats n'étaient pas affectés ni par l'inflammation ni par l'utilisation de dispositifs urinaires.

Commentaires du groupe de travail : Le cancer est confirmé par un prélèvement histologique en cas de suspicion lors de la cystoscopie. L'utilisation de dispositif urinaire comprend la cystoscopie, le sondage et les lavages. Les urines ont été colectées par sondage durant la cystoscopie ou à la miction urinaire.

FIGURE 40 : PERFORMANCES DANS LE PRIMODIAGNOSTIC [TODENHOFER ET AL. 2012]

Biomarqueurs	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Tout cancer de la vessie				
NMP22® BladderChek® Test	79,2	34,5	86,5	76,1
ImmunoCyt™ / uCyt1+™	79,8	75,0	93,7	55,6
UroVysion Bladder Cancer Kit®	74,3	81,9	92,8	49,4
Cytologie urinaire	83,4	83,1	94,1	38,7
TVNIM				
NMP22® BladderChek® Test	76,6			
ImmunoCyt™ / uCyt1+™	77,5			
UroVysion Bladder Cancer Kit®	71,6			
Cytologie urinaire	79,7			
TVIM				
NMP22® BladderChek® Test	89,7			
ImmunoCyt™ / uCyt1+™	86,7			
UroVysion Bladder Cancer Kit®	89,3			
Cytologie urinaire	95,2			

6.3 VisioCyt®

Pour ce biomarqueur, 2 études ont été retenues [Scalbert et al. 2019] [Lebret et al. 2021] ; elles portent sur le développement du test et sur sa faisabilité.

Le test s'appuie sur des algorithmes mathématiques permettant une lecture automatisée et numérisée des cellules urinaires photomarquées déposées sur lames. Ces algorithmes sont développés selon le principe de « machine learning » qui nécessite un apprentissage grâce à de quantités importantes de données (training data) [Scalbert et al. 2019]. Or, ces données médicales sont difficiles à obtenir étant confidentielles et nécessitant une expertise médicale. De ce fait, actuellement dans le cadre de ce test, le nombre d'images de cellules numérisées reste limité rendant difficile l'exploitation totale du potentiel des techniques de « deep learning ». Pour y remédier, les développeurs ont eu recours à des techniques permettant d'augmenter de manière artificielle les quantités de données et donc le nombre de ce type d'images notamment grâce à un modèle générateur d'images cellulaires 2D. Ce modèle associe, aux techniques de génération d'images cellulaires précédemment admises, une nouvelle méthode de « transfert de style » permettant la production d'images cellulaires de synthèse. L'évaluation statistique montre que les images réelles et les images de synthèse présentent une distribution similaire. Enfin, la validité des images de synthèse a été vérifiée par une évaluation visuelle réalisée avec l'aide de médecins experts.

Dans la continuité de son développement, les performances diagnostiques du test ont été évaluées dans une étude muticentrique (14 centres) conduite par une équipe française. A cet effet, un essai (VISIOCYT1) a été conduit en 2 phases chez 1360 patients sans cancer (cytologie et cystoscopies négatives) et avec cancer de la vessie (tous stades et grades confondus). La première phase a porté sur le « test » de l'algorithme chez 598 patients (449 avec cancer et 149 contrôles) ; la deuxième phase vise à valider cet algorithme [Lebret et al. 2021].

L'étude de faisabilité du test rapporte de meilleures performances du test VisioCyt par comparaison à la cytologie urinaire « classique », et ce aussi bien en termes de détection de tout cancer de la vessie (Se : 84,9% vs 43%) qu'en termes de détection des tumeurs de haut grade (Se : 92,6% vs 61,1%) ; l'amélioration la plus importante du test par rapport à la cytologie ayant été observée en termes de détection des tumeurs de bas grade (Se : 77% vs 26,3%) [Lebret et al. 2021]. La spécificité était de 81,2% vs 100% (estimée à 100% puisque l'inclusion des patients dans le groupe contrôle s'appuyait à la fois sur une cytologie négative et une cystoscopie négative). Le test ne permettait pas de distinguer les bas grades des haut grades (test positif quelque soit le grade).

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude rétrospective dans laquelle les échantillons ont été collectés prospectivement dans 14 centres ayant des pratiques différentes et hétérogènes. Nous notons que la population est hétérogène (primodiagnostic, suivi ou détection d'une récidive). Cette cohorte a exclu des patients avec une infection ou une maladie lithiasique. Le seuil n'a pas été validé (courbes ROC). En effet, un score de 0 à 1 a été défini (> 0,55 pour un test positif / < 0,45 pour un test négatif) ; les scores entre 0,45 et 0,55 sont rejetés pour éviter des prédictions à tort (LOE NA car étude de faisabilité) [Lebret et al. 2021].

Conclusions

A ce jour, aucune étude relative à la validation du test sur des cohortes homogènes indépendantes de celle utilisée pour le développement du test n'a été retrouvée. Il en est de même en termes d'études évaluant l'utilité clinique du test (bénéfice/risque) et de sa valeur ajoutée par comparaison à d'autres biomarqueurs (comparaisons directes avec d'autres biomarqueurs). Les algorithmes, évoluant avec l'apprentissage et l'enrichissement des données, nécessitent des réévaluations successives confirmant la stabilité des performances diagnostiques au cours du temps (certificat de non régression). Une analyse multivariée incluant les facteurs confondants (infection, lithiase, traitement reçu, etc…) permettra de conclure quant à la valeur indépendante du test.

6.4 Xpert®Bladder Cancer Monitor / Xpert®Bladder Cancer Detection

Etudes retenues pour analyse : [Pichler et al. 2018] [D. Elia et al. 2019] [Valenberg et al. 2019] [Trenti et al. 2020]
Veille : [Smrkolj et al. 2020] [Elsawy et al. 2020]
Littérature grise : [Valenberg et al. 2021] [D'Elia et al. 2021] [Cancel-Tassin et al. 2021] [Cowan et al. 2021] [Liu et al. 2021]

La synthèse des résultats des études est rapportée dans la Figure 42 et la Figure 43.

Primodiagnostic

Le test Xpert®Bladder Cancer Detection a été développé par l'équipe de Wallace [Wallace et al. 2018] ; il s'appuie sur les mêmes marqueurs que ceux qui sont employés dans le test Xpert®Bladder Cancer Monitor mais utilise un algorithme et un seuil différents.

Une première étude évalue les performances du test dans la prédiction de la détection de cancers de vessie chez les patients candidats à une cystoscopie pour hématurie [Valenberg et al. 2021]. Sur les 828 patients inclus, 59 cancers ont été confirmés (7%) parmi lesquels le test en détectait 46 (Se : 78% ; 95%IC [66-87]). La Se était comparable en cas de macohématurie et de microhématurie (79% vs 73%) ; la Sp était la même (84%). La Se était plus importante en termes de détection des haut grade (90% ; 95%IC [76-96]) parmi lesquels 9 cas Cis, tous étaient détectés positifs par le test. La Se du test était supérieure à celle de la cytologie (44%) et du test UroVysion (59%). La spécificité du test, de 84% ; 95%IC [81-86], était inférieure à celle de la cytologie (97%) ou du test UroVysion (88%). La VPN du test était de 98% ; 95%IC [97-99] vs 96% pour la cytologie vs 97% pour UroVysion. En cas de microhématurie, 1 cas de cancer de haut grade était manqué (VPN : 99%). L'AUC-ROC était de 0,86.
Le test semble présenter une utilité clinique par comparaison à la cytologie et au test UroVysion :

- Cystoscopies évitées : 98% vs 96% vs 97%
    - Cancers de haut grade manqués : 10% vs 39% vs 23%
    - Cancers de bas grade manqués : 45% vs 90% vs 75%

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective multicentrique (22 centres) de bonne qualité qualité méthodologique incluant 828 patients. La confirmation du cancer est obtenue sur biopsie (cystoscopie) ou sur pièce de RTUV. Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans une étude indépendante (LOE A).

Suivi

Globalement, pour toutes les études évaluant le test Xpert®Bladder, la durée du suivi jusqu'à la détection d'une récidive n'est pas précisée ne permettant pas d'évaluer la pertinence du suivi ni la prévalence des cancers ou celle des formes agressives.

Performances globales

Les performances du test Xpert®Bladder semblent meilleures que celles de la cytologie urinaire tel que rapporté dans une étude prospective de 140 patients suivis pour leur TVNIM

(Se : 84% vs 33% ; p<0,001 ; VPN : 93% vs 76% ; p<0,001) [Pichler et al. 2018]. La spécificité du test était similaire à celle de la cytologie (91% vs 94% ; p=0,41). L'association de la cytologie au test Xpert®Bladder ne semble pas améliorer les performances par comparaison au test seul (AUC = 0,85 vs 0,87). L'AUC de la cytologie seule était de 0,63 en cas d'urines collectées par lavages de la vessie et de 0,55 en cas d'urines collectées par miction urinaire.
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective mais avec un faible effectif et une hétérogénéité de la population suivie : parmi les 140 patients, 55,7% étaient surveillés après un premier cancer de la vessie et 44,3% après une récidive. Un seuil optimal du test n'a pas été défini. Les patients étaient suivis selon les recommandations de l'EAU. Durant le suivi, une récidive a été détectée chez 30,7% des patients (43/140). La cytologie urinaire a été obtenue par miction urinaire et par lavages de la vessie ; elle est évaluée selon la classification de Paris. Des contrôles qualité externes ont été réalisés pour vérifier les performances du test. Le test a été répété chez 15 patients (10,7%) pour examen non valide (ABL1 négatif) (LOE A).

Une 2ème équipe rapporte des performances diagnostiques du test Xpert®Bladder supérieures à celles de la cytologie et du test UroVysion [Valenberg et al. 2019] (cf. Figure 41) : une sensibilité globale du test de 74% (vs 29,5% pour la cytologie vs 51% pour UroVysion), une spécificité de 80% (vs 90% pour la cytologie vs 80% pour UroVysion) et une VPN de 93% (vs 86% pour la cytologie vs 88% pour UroVysion). Le traitement par BCG dans les 90 jours précédant l'inclusion ne semble pas impacter les performances diagnostiques du test Xpert®Bladder (Se : 78% ; Sp : 73% ; VPN : 94%).
Commentaires du groupe de travail : Cette étude a l'avantage d'impliquer 19 centres européens mais la population incluait aussi bien des patients avec un diagnostic initial de TVNIM qu'avec récidive de TVNIM. Sur les 255 patients inclus, 239 étaient évalués. Durant le suivi, 43 cas de récidive ont été observés (18%). Les urines ont été collectées par miction urinaire. La reproductibilité du test a été vérifiée dans 3 sites sur 5 échantillons anonymisés. Ces résultats sont à considérer avec prudence en raison du chevauchement de la plupart des intervalles de confiance. La VPN est à considérer avec prudence puisqu'ici la prévalence des cancers et notamment des cancers de haut grade était relativement faible (43 cas dont 23 cas de haut grade). Le seuil du test Xpert®Bladder n'a pas été défini (LOE A).

FIGURE 41 : PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DU TEST XPERT®BLADDER PAR COMPARAISON A LA CYTOLOGIE ET AU TEST UROVYSION [VALENBERG ET AL. 2019]

	Xpert®Bladder	Cytologie	UroVysion
Tout cancer de la vessie			
Se	74%	30%	51%
Sp	80%	90%	80%
VPP	44%	41%	36%
VPN	93%	86%	88%
Haut grade			
Se	83,3%	50,0%	75,0%
Sp	75,8%	90,7%	79,5%
VPP	27,8%	37,5%	29,0%
VPN	97,6%	94,2%	96,6%

En revanche, dans une 3ème étude indépendante incluant 230 patients suivis prospectivement, la sensibilité du test était plus faible que celle rapportée dans les études antérieures mais toujours supérieure à celle de la cytologie pour la détection de tout cancer (46,2% vs 11,5%) [D. Elia et al. 2019]. L'association du test avec la cytologie urinaire n'entraîne pas une amélioration de la sensibilité du test seul dans la population globale (48,1% vs 46,2%).La spécificité du test ne dépassait pas celle de la cytologie (77% pour le test vs 97,2% pour la cytologie vs 75,8% pour leur association). Pour le test, un seuil optimal de 0,48 a déterminé (AUC-ROC : 0,65 ; 95%IC [0,593-0,719] ; Se: 50% ; Sp:76,4% ; VPP: 38,2% ; VPN : 84%).
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective ; il n'est pas précisé si les patients étaient suivis après un premier diagnostic de TVNIM et/ou après récidive. Durant le suivi, une récidive a été détectée chez 22,6% des patients (52/230). Les urines ont été collectées par miction urinaire ; la cytologie a été évaluée selon la classification de Paris. La faible sensibilité du test par rapport à celle qui est rapportée dans les autres études peut être expliquée par la méthode de collecte des urines (miction urinaire seule vs miction et lavages vessie dans les autres études) ou par le fait que la majorité des cancers détectés dans cette étude était de bas grade (87%) (LOE A).

La mise à jour des données de 2019 (230 patients) confirme les résultats précédents [D'Elia et al. 2021]. Au total, 416 patients avec un antécédent de TVNIM (1015 échantillons) ont été évalués. Les performances étaient légèrement améliorées par comparaison à celles rapportées en 2019 [D. Elia et al. 2019] sur un plus faible échantillon mais toujours avec des performances du test inférieures à celles qui sont rapportées dans la littérature (Xpert vs cytologie vs Xpert+cytologie : Se : 52,4% vs 17,9% vs 54,2% ; Sp :78,4% vs 98,5% vs 78,2% ; VPP : 32,4% vs 69,7% vs 32,9% ; VPN : 89,3% vs 85,8% vs 89,6%).
Commentaires du groupe de travail : Le seuil du fabricant a été employé dans cette mise à jour (0,5). Le test n'était pas exploitable dans 31/1015 échantillons (3%) (LOE A).

Dans une 4ème étude incluant 487 patients suivis pour leur TVNIM et visant à comparer la cytologie à 2 autres tests employant la RT-PCR dont le test Xpert®Bladder, ce dernier montrait toujours une sensibilité de détection lors du suivi des TVNIM supérieure celle de la cytologie (66,3% vs 27,17%) mais une spécificité moindre (76,47% vs 98,82%) et une VPN similaire (89,35% vs 83,56%) [Trenti et al. 2020]. Sur les 432 patients suivis, une récidive a été détectée chez 92 patients (21,3%) dont 54 patients d'une TVNIM de bas grade et 38 patients d'une TVNIM de haut grade.
Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude prospective, parmi les 487 patients inclus, 55 ont été exclus dont 14 pour résultat du test Xpert®Bladder non exploitable (2,9%). Il n'est pas précisé si les patients étaient suivis après un premier diagnostic de TVNIM et/ou après récidive. Les urines ont été collectées par miction urinaire (LOE A).

L'utilité clinique du test dans le suivi des TVNIM a été évaluée dans une étude prospective incluant 181 patients suivis pour leur TVNIM [Elsawy et al. 2020]. Une récidive confirmée sur biopsie a été détectée chez 19 patients (10,4%). En termes de détection de tout cancer, Xpert®Bladder présentait de meilleures performances que la cytologie urinaire notamment en termes de Se (73,7% vs 47% ; p=0,001) ; cette différence n'était pas significative en termes de Sp (79% vs 85% ; p=0,84) ni en termes de VPN (96,3% vs 93,2% ; p=0,12). Durant un suivi médian de 9 mois [5-19], parmi les 162 cystoscopies qui étaient négatives, une récidive dans les 8 mois après a été observée chez 15 patients (9,3%). En analyse multivariée (incluant l'âge, le genre, le statut tabagique, les caractéristiques des TVNIM, la localisation tumorale),

le test présentait une valeur indépendante de prédiction de récidive précoce chez les patients avec des cystoscopies négatives qui nécessiteraient donc une surveillance rapprochée (HR=2,8 ; 95%IC [1,1-7,2] ; p=0,01).
Commentaires du groupe de travail : Cette étude a l'avantage d'être monocentrique, ce qui permet d'éviter des biais liés à des différences de manipulation des échantillons. Les patients Tis ou avec une RTUV récente ou un traitement par BCG dans les 4 dernières semaines, ont été exclus. Sur les 204 patients inclus, 23 ont été exclus pour test non valide. Nous notons que la majorité des patients étaient de haut grade 3 selon la classification ISUP/WHO de 2004 (81,8%). Le test a été réalisé à des moments différents du traitement (après CT ou après BCG ou durant CT maintenance, …), ce qui induit un biais d'hétérogénéité. Le nombre d'événements est faible (19 patients qui ont récidivé), ce qui réduit la puissance de l'analyse [Elsawy et al. 2020] (LOE A).

Une autre étude confirme les performances du test par comparaison à la cytologie non seulement en termes de prédiction de tout cancer à l'histologie (Se : 76,9% vs 38,4% ; Sp : 97,5% vs 97,5% ; VPN : 93,0% vs 83,3%) mais aussi en termes de prédiction de résultats cystoscopiques suspects (Se : 75,0% vs 41,7% ; Sp : 95,2% vs 97,6% ; VPN : 93,0% vs 85,4%) [Smrkolj et al. 2020]. Un seuil optimal de 0,4923 déduit des courbes ROC a été employé (et non pas le seuil de 0,5 du fabricant). L'adjonction de la cytologie au test n'entraîne pas une amélioration des performances par rapport au test seul, ce qui a été aussi antérieurement rapporté [Pichler et al. 2018].
Commentaires du groupe de travail : Cette étude prospective est de faible effectif (54 patients). Il n'est pas précisé s'il s'agit du suivi des TVNIM seuls. Les caractéristiques des patients inclus (âge, genre, …) ne sont pas précisées ni la durée médiane du suivi (LOE A à rétrograder en LOE B).

Dans une étude française de plus grande puissance et sur des données de « vraie vie », l'analyse des courbes ROC confirme la supériorité du test à la cytologie pour prédire le risque de récidive des TVNIM (0,73 ; 95%IC [0,66-0,80] ; p<0,0001 vs 0,53 : 95%IC [0,48-0,58] ; p=0,16) et notamment celle de haut grade (0,83 ; 95%IC [0,75-0,91] ; p<0,0001 vs 0,55 ; 95%IC [0,44-0,65] ; p=0,21) : Se : 72,7% vs 7,7% ; Sp : 73,7% vs 97,8% ; VPN : 96,5% vs 92,8% [Cancel-Tassin et al. 2021].
Commentaires du groupe de travail : Cette étude prospective inclut un effectif relativement large de 500 patients parmi lesquels 492 avaient leur test Xpert BC Monitor valide (1,6% de données manquantes vs 12,3% pour la cytologie). Les analyses ont été effectuées en aveugle des données cliniques, cytologiques, cystoscopiques et histologiques. De même, les cystoscopies ont été réalisées sans connaissance des résultats du test ou de ceux de la cytologie. Parmi les 500 patients inclus, 45,4% étaient de bas grade ; 40% de haut grade ; 72% Ta. La cystoscopie était positive chez 68 patients et la récidive était confirmée chez 44 patients (8,8%) dont 13 patients de haut grade (29,5%) et 31 patients de bas grade (70,5%). Le suivi médian n'est pas précisé. Le taux de récidive est inférieur à celui qui a déjà été rapporté dans la littérature (8,8% vs 18,0% - 30,7%) (LOE A).

La durée du suivi a été rapportée pour la première fois dans une étude récente incluant 429 patients suivis pour leur TVNIM parmi lesquels 58 (13,5%) récidives (confirmées histologiquement sur biopsie ou sur pièce RTUV) ont été observées [Cowan et al. 2021]. La sensibilité du test par comparaison à la cytologie a été confirmée (59% vs 23%) avec une meilleure spécificité pour la cytologie (76% vs 88%). La VPN du test était de 92,5%. En termes

de détection des haut grade, le test était plus performant (Se : 86% vs 48% pour la cytologie) ; Sp : 76,5% ; VPN : 99%. Il en était de même en termes de détection des T1, T2 et Tis (Se : 100%, 100% et 80%, respectivement). En revanche, en termes de détection des bas grade, la Se était faible (43% vs 8,6%). Les résultats ne semblent pas significativement impactés par le traitement BCG (Sp : 76,5% vs 73%). L'adjonction du test à la cytologie ne permet pas la détection de cas supplémentaire. En revanche, lorsque le test était associé à UroVysion, 1 cas Tis de haut grade a été identifié.
Après un suivi de 12 mois ± 90 jours :

- en cas de test positif et d'une cystoscopie négative (n=66), 21 patients (32%) ont récidivé en 12 mois ± 90 jours (HR = 2,68 ; 95%IC [1,2-5,9] ; p=0,0098) parmi lesquels 11 patients (16,6%) étaient de haut grade (HR=6,84 ; 95%IC [1,5-30,9] ; p=0,0037), ce qui suggère la nécessité d'une surveillance malgré une cystoscopie négative ;
- en cas de test négatif et d'une cystoscopie négative (sélection par randomisation, mais pas d'appariement sur le stade ou le grade, n=65), 9 patients (14%) ont récidivé parmi lesquels 2 étaient de haut grade (0,5%).

Commentaires du groupe de travail : Cette étude prospective multicentrique internationale a l'avantage d'avoir un contrôle interne (patients avec test négatif vs test positif). Toutefois, la population n'inclut pas uniquement des primodiagnotics mais aussi des patients avec TVNIM en récidive mais n'ayant pas eu de RTUV. L'effectif est élevé mais beaucoup de données étaient manquantes (582 inclus / 429 évalués). Les analyses ont été effectuées sans connaissance des données cliniques, biologiques, cystoscopiques et histologiques du patient. Nous notons, dans le sous groupe avec le test positif, un taux relativement plus élevé de cas avec une cytologie positive (22,7% vs 6,3%), ce qui aurait pu contribuer à un nombre plus important de récidives (LOE A).

En termes de détection de cancer lors du suivi des TVNIM, une analyse de données « poolées » issues de 8 articles (2537 patients) rapporte les performances suivantes du test [Liu et al. 2021] :

- Sensibilité : 0,71 ; 95%IC [0,66-0,76] ; p=0,0005
  - Se (haut grade) : 0,86 ; 95%IC [0,80-0,91] ; p=0,2038
  - Se (bas grade) : 0,59 ; 95%IC [0,51-0,65] ; p=0,0511
- Spécifité : 0,81 ; 95%IC (0,80-0,83] ; p=0,0000
- LR+[34] : 3,74 ; 95%IC [2,45-5,69] ; p=0,0000 / LR- : 0,34 ; 95%IC [0,23-0,49] ; p=0,0000
- AUC-ROC : 0,8407

Commentaires du groupe de travail : Nous notons l'absence de biais de publication (d'après le funnel plot). Les études retenues, [Wallace et al. 2018] [Pichler et al. 2018] [D. Elia et al. 2019] [Valenberg et al. 2019] [Trenti et al. 2020] [Elsawy et al. 2020] [Valenberg, 2021 #4769], ont été évaluées selon la grille QUADAS-2. Les données ont été extraites par 4 évaluateurs de manière indépendante. Deux études incluent des patients suivis pour tous types de tumeurs de vessie [Wallace et al. 2018], voire pour des cancers non confirmés à l'histologie (hématurie et cystoscopie) [Valenberg, 2021 #4769], ce qui induit un risque de biais de sélection. Le

[34] LR+ est calculé selon la formule : sensibilité/ (1-spécificité). Le rapport obtenu est le facteur par lequel on peut multiplier la cote pré-test (probabilité d'avoir la maladie avant le test dans la population générale) pour obtenir la cote post-test chez les patients ayant eu un test positif. Le LR+ a habituellement de valeur >1.0. Plus il est élevé, plus le risque que le patient ait la maladie est élevé. On considère qu'un LR+ est utile lorsque sa valeur dépasse 3-4. Le LR- est calculé selon la formule : (1-sensibilité) / spécificité. Le rapport obtenu est le facteur par lequel on peut multiplier la cote pré-test pour obtenir la cote post-test chez les patients ayant eu un test négatif. Le LR- a une valeur < 1.0. La formule qui lie le rapport de vraisemblance, le pré-test (probabilité a priori) et le post-test (probabilité a posteriori) est la suivante : Cote pré-test x rapport de vraisemblance = cote post-test.

coefficient d'inconsistence > 50% (82,0%) suggère une faible hétérogénéité entre les études ; toutefois, nous notons une différence en termes de seuil employé (>0,4 / ≥0,4 / -20 à 20 / >0,5 / ≥0,5) mais aussi en termes de population de l'étude (tout cancer / hématurie + cystoscopie positive / TVNIM), voire d'examen de référence (cystoscopie / cystocopie + cytologie / cystoscopie + histologie) (LOE NA car méta-analyse).

Toutes ces études ont comparé le test à la cytologie urinaire et ont utilisé pour la plupart l'histologie comme référence en cas de cystoscopie positive (suivi après un traitement curatif).

Il est admis que le taux de progression à 5 ans des pTa de bas grade est de 0,8% et que même après récidive les chances de progression en TVIM ne dépassent pas les 6% [Sylvester et al. 2006]. La surveillance active peut être une alternative à la RTUV ; en effet, envion 20-30% des cystocopies suspectes étaient bénignes sur prélèvements de RTUV.

Performances par stade/grade de la tumeur

En termes de détection des récidives de haut grade, les performances du test Xpert®Bladder semblent meilleures que celles de la cytologie urinaire tel que rapporté dans les analyses en sous-groupe de patients de haut grade (Se : 100% vs 83%) ; il en était de même en termes de récidives de bas grade (Se : 77% vs 13%) ou de pTa (Se : 82% vs 21%) [Pichler et al. 2018].

Une 2ème équipe rapporte des performances diagnostiques du test Xpert®Bladder supérieures à celles de la cytologie et du test UroVysion (cf. Figure 41). En termes de détection des haut grade, cette sensibilité était de 83% (vs 50% pour la cytologie vs 75% pour UroVysion) ; la VPN de 98% [Valenberg et al. 2019]. Le test Xpert®Bladder permettait de détecter 100% des tumeurs T1 et T2 et de manquer 1 cas de tumeur Cis qui était aussi non détecté par la cytologie ni par UroVysion. Pour les bas grade, la sensibilité de détection était de 63% (vs 5,3% pour la cytologie vs 21% pour UroVysion).

De même, sur les 432 patients suivis pour leur TVNIM, une récidive a été détectée chez 92 patients (21,3%) dont 54 patients d'une TVNIM de bas grade et 38 patients d'une TVNIM de haut grade [Trenti et al. 2020]. En cas de TVNIM de bas grade, la sensibilité du test était de 57,41% vs 12,96% pour la cytologie ; pour les haut grade, elle était de 78,95% vs 47,37% [Trenti et al. 2020].

Dans une autre étude, en termes de prédiction de détection des haut grade, le test présentait de meilleures performances que la cytologie (Se : 100,0% vs 42,9%) ; ceci n'était pas le cas pour les bas grade (66,7% vs 66,7%) [Smrkolj et al. 2020]. L'analyse en sous groupe en fonction du stade tumoral montre une sensibilité comparable à celle de l'étude de [Valenberg et al. 2019] chez les T1 (100% vs 50% pour la cytologie) et les T2 (100% vs 100% pour la cytologie) et à celle de l'étude de [Pichler et al. 2018] pour les Cis (100% vs 50% pour la cytologie) et les Ta (80% vs 40% pour la cytologie). Ces résultats sont à considérer avec prudence compte tenu du faible effectif (54 patients) et par conséquent du faible nombre d'événements (14 récidives) ne permettant pas ces analyses en sous-groupes.

Dans une étude française de plus grande puissance et sur des données de « vraie vie », lorsque seuls les récidives de haut grade étaitent considérées, la Se du test était augmentée à 92,3% (12/13) vs 11,1% pour la cytologie. A l'inverse, cette Se était diminuée à 64,5%

(20/31) lorsque seuls les récidives de bas grade étaient considérées vs 5,9% pour la cytologie. [Cancel-Tassin et al. 2021].

En termes de détection de cancer lors du suivi des TVNIM, une analyse de données « poolées » issues de 8 articles (2537 patients) rapporte les performances suivantes du test [Liu et al. 2021] :

- Se (haut grade) : 0,86 ; 95%IC [0,80-0,91] ; p=0,2038 ;
- Se (bas grade) : 0,59 ; 95%IC [0,51-0,65] ; p=0,0511.

En termes de détection des tumeurs de haut grade, le test présentait une VPP de 100% (les 9 patients haut grade avaient un test positif) [Elsawy et al. 2020].

En revanche, dans une étude indépendante incluant 230 patients suivis prospectivement la sensibilité du test était plus faible que celle rapportée dans les études antérieures mais toujours supérieure à celle de la cytologie aussi bien pour la détection des bas grade que celle des haut grade (40% vs 4,4% ; 85,7% vs 57,1%) [D. Elia et al. 2019]. L'association du test avec la cytologie urinaire n'entraîne pas une amélioration de la sensibilité du test seul, aussi bien chez les bas grade (42% vs 40%) que chez les haut grade (85,7% vs 85,7%).
La mise à jour des données de 2019 (230 patients) confirme les résultats précédents [D'Elia et al. 2021]. Au total, 416 patients avec un antécédent de TVNIM (1015 échantillons) ont été évalués. Les performances étaient légèrement améliorées par comparaison à celles rapportées en 2019 [D. Elia et al. 2019] sur un plus faible échantillon mais toujours avec des performances du test inférieures à celles qui sont rapportées dans la littérature :

- haut grade (Se : 80,9% vs 52,4% vs 80,9%) ;
- bas grade (Se : 42,9% vs 6,3% vs 45,2%).

Sur la base de la cytologie, 20 cas (47,6%) de haut grade étaient manqués vs 8 cas (19,1%) avec le test seul et 7 cas (16,5%) avec l'association des deux. Le test semble plus performant dans les cas à plus haut risque (AUC-ROC faible risque / risque intermédiaire / haut risque selon l'EAU : 0,69 vs 0,67 vs 0,84 ; p=0,0003). Ceci explique la plus faible sensibilité observée dans cette étude par comparaison aux autres études.

Conclusion :
Dans le diagnostic initial, le test présente une meilleure sensibilité et une moins bonne spécificité que la cytologie notamment pour la détection des cancers de haut grade (LOE A).

Dans un contexte de suivi des TVNIM, le test n'apporte pas de valeur ajoutée par rapport à la cytologie (LOE B).

Le test présente la particularité de ne pas être impacté par le traitement BCG (LOE A).

Son utilité clinique et son bénéfice clinique net restent à confirmer par des études prospectives dédiées.

FIGURE 42 : XPERTBLADDER : SYNTHESE DES RESULTATS DES ETUDES

Référence	Population	Critère de jugement	Comparateur	Se	Sp	VPP	VPN	AUC-ROC
[Pichler et al. 2018]	Histoire de TVNIM	**Détection récidive - tout cancer**	Test vs cytologie	84% vs 33% ; p<0,001	91% vs 94% ; p=0,41	-	93% vs 76% ; p<0,001	-
			Test vs Test+cytologie vs cytologie	-	-	-	-	0,87 vs 0,85 vs 0,63
		Détection récidive - haut grade	Test vs cytologie	100% vs 83%	-	-	-	-
		Détection récidive – bas grade		77% vs 13%	-	-	-	-
		Détection récidive - pTa		82% vs 21%	-	-	-	
[Valenberg et al. 2019]	Histoire de TVNIM	**Détection récidive - tout cancer**	Test vs cytologie	74% vs 30%	80% vs 90%	44% vs 41%	93% vs 86%	-
			Test vs UroVysion	74% vs 51%	80% vs 80%	44% vs 36%	93% vs 88%	-
		Détection récidive – haut grade	Test vs cytologie	83% vs 50%	76% vs 91%	-	-	-
			Test vs UroVysion	83% vs 75%	76% vs 80%	-	-	-
		Détection récidive – bas grade	Test vs cytologie	63% vs 5,3%	-	-	-	-
			Test vs UroVysion	63% vs 21%	-	-	-	-
[D. Elia et al. 2019]	Histoire de TVNIM	**Détection récidive - tout cancer**	Test vs cytologie	46% vs 11%	77% vs 97%	-	-	-
			Test vs Test+cytologie	46% vs 48%	77% vs 76%	-	-	-
		Détection récidive – haut grade	Test vs cytologie	85,7% vs 85,7%	-	-	-	0,71 ; 95%IC [0,66 - 0,76]
		Détection récidive – bas grade		40% vs 4,4%	-	-	-	-
[D'Elia et al. 2021]	Histoire de TVNIM	**Détection récidive - tout cancer**	Test vs cytologie	52,4% vs 17,9%	78,4% vs 98,5%	32,4% vs 69,7%	89,3% vs 85,8%	-
			Test vs Test+cytologie	52,4% vs 54,2%	78,4% vs 78,2%	32,4% vs 32,9%	89,3% vs 89,6%	-

		Détection récidive – haut grade	Test vs Cytologie vs Test+cytologie	80,9% vs 52,4% vs 80,9%	-	-	-	-
		Détection récidive – bas grade		42,9% vs 6,3% vs 45,2%	-	-	-	-
[Trenti et al. 2020]	Histoire de TVNIM	**Détection récidive - tout cancer**	Test vs cytologie	66% vs 27%	76% vs 99%	-	89% vs 83%	-
		Détection récidive – haut grade		78,95% vs 47,37%	-	-	-	-
		Détection récidive – bas grade		57,41% vs 12,96%	-	-	-	-
[Elsawy et al. 2020]	Histoire de TVNIM	**Détection récidive - tout cancer**	Test vs cytologie	74% vs 47% ; p=0,001	79% vs 85% ; p=0,84	-	96,3% vs 93,2% ; p=0,12	-
[Smrkolj et al. 2020]	Non précisé	**Détection récidive - tout cancer (réf : histologie)**	Test vs cytologie	76,9% vs 38,4%	97,5% vs 97,5%	-	93,0% vs 83,3%	-
		Détection récidive - tout cancer (réf : cystoscopie)		75,0% vs 41,7%	95,2% vs 97,6%	-	93,0% vs 85,4%	0,855 ; 95%IC [0,722-0,998]
		Détection récidive – haut grade		100,0% vs 42,9%	-	-	-	0,882 ; 95%IC [0,759-1,000]
		Détection récidive – bas grade		66,7% vs 66,7%	-	-	-	-
[Cancel-Tassin et al. 2021]	Histoire de TVNIM	**Détection récidive - tout cancer**	Test vs cytologie	72,7% vs 7,7%	73,7% vs 97,8%	21,3% vs 22,2%	96,5% vs 92,8%	0,73 ; 95%IC [0,66-0,80] ; p<0,0001 vs 0,53 : 95%IC [0,48-0,58] ; p=0,16
		Détection récidive – haut grade		92,3% vs 11,1%	73,7% vs 97,8%	9,2% vs 12,5%	99,7% vs 97,5%	0,83 ; 95%IC [0,75-0,91] ; p<0,0001 vs 0,55 ; 95%IC

								[0,44-0,65] ; p=0,21
		Détection récidive – bas grade		64,5% vs 5,9%	73,7% vs 97,8%	14,5% vs 12,5%	96,8% vs 95,1%	-
[Cowan et al. 2021]	Histoire de TVNIM	**Détection récidive - tout cancer**	Test vs cytologie	59% vs 23%	76% vs 88%	28% vs 24%	92% vs 88%	-
		Détection récidive – haut grade		86% vs 48%	76,5% vs NP	-	99% vs NP	-
		Détection récidive – bas grade		43% vs 8,6%	-	-	-	-
[Liu et al. 2021]	Analyse de données « poolées » Tout cancer Hématurie + cystoscopie positive TVNIM	**Détection récidive - tout cancer**	Test	0,71 ; 95%IC [0,66-0,76] ; p=0,0005	0,81 ; 95%IC (0,80-0,83] ; p=0,0000	LR+ : 3,74 ; 95%IC [2,45-5,69] ; p=0,0000	LR- : 0,34 ; 95%IC [0,23-0,49] ; p=0,0000	0,8407
		Détection récidive – haut grade		0,86 ; 95%IC [0,80-0,91] ; p=0,2038	-	-	-	-
		Détection récidive – bas grade		0,59 ; 95%IC [0,51-0,65] ; p=0,0511	-	-	-	-

6.5 CxBladder™

Etudes retenues pour analyse : [Koya et al. 2020] [Konety et al. 2019] [Davidson et al. 2019] [Lotan et al. 2017] [Kavalieris et al. 2017] [Chou et al. 2015] [Breen et al. 2015] [O'Sullivan et al. 2012]
Veille : [Davidson et al. 2020]

Primodiagnostic

Une synthèse méthodique suivie d'une méta-analyse [Chou et al. 2015] rapporte les performances diagnostiques de plusieurs biomarqueurs dans le diagnostic initial et dans le suivi des cancers de la vessie, dont le test Cxbladder pour lequel une seule étude a été identifiée [O'Sullivan et al. 2012] avec une sensibilité de détection de tumeurs de vessie dans un contexte de primodiagnostic qui était de 82% (dont 97% de haut grade et 100% des tumeurs ≥pT1) et une spécificité de 85% ; l'AUC était de 0,87. Dans cette étude de développement du test [O'Sullivan et al. 2012], sur les 12 faux-négatifs avec Cxbaldder, seuls 2 étaient positifs pour les autres tests (NMP 22 quantitatif et uRNA). A l'inverse, sur les 62 faux-positifs, 3 patients ont présenté un carcinome urothélial dans les 12 mois suivants. Cxbladder permettait de distinguer les tumeurs pTa de bas grade des autres tumeurs avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 90% [O'Sullivan et al. 2012] Se / Sp :

- uRNA : 62,1% (49,3-73,8) / 85,2%
- NMP 22 quantitatif : 50% (37,4-62,6)
- NMP 22 qualitatif : 37,9% (26,2-50,7) / 96,4% (94,2-98)
- Cytologie : 56,1% (43,3-68,3) / 94,5% (91,9-96,5)
- Cxbladder : 81,5% / 85,1%

Il s'agit d'une étude prospective avec un nombre de patients important. Les tests urinaires étaient réalisés en aveugle. Le test Cxbladder a été calibré à partir des données pour avoir une spécificité de 85%. Un autre classificateur dérive du test pour stratifier les tumeurs en fonction du groupe de risque (LOE A).

Nous notons que dans la méta-analyse, aucune étude ne compare ce test directement aux autres biomarqueurs [Chou et al. 2015].

A ce jour, peu d'études comparent les tests diagnostiques entre eux et dans différentes populations. Les études sont difficilement comparables compte tenu de la variabilité en termes de type de population, de méthodologie, de taille de l'échantillon … De plus, dans les différentes bases de données, plusieurs variables sont manquantes ou ne sont pas complétées pour tous les patients. La méthode d'imputation des données à partir de bases plus complètes permettait d'y remédier, tel que rapporté dans une analyse de 5 bases de données qui comparent les échantillons de 939 personnes dont 89 patients atteints d'un cancer urothélial [Breen et al. 2015]. Avant imputation, la sensibilité du test Cxbladder était supérieure à celle de la cytologie, du test NMP22 et du test FISH (79,5% vs 45,5% / 44,9% / 40,0%, respectivement), avec un intervalle de confiance de la sensibilité de Cxbladder ne chevauchant pas avec celui des autres examens (71,1%-87,8%). Ceci n'était pas le cas pour la spécificité (82,2% vs 96,3% / 89,0% / 87,3%, respectivement). Les mêmes résultats ont été obtenus lorsque la sensibilité et la spécificité ont été estimées sur la base d'un modèle

bayésien avec une légère réduction de la sensibilité de Cxbladder et une augmentation de celle du test FISH (Cxbladder vs cytologie/NMP22/FISH : **Se** : 73,6% vs 46,0% / 45,9% / 47,7% ; Sp : 81,7% vs 95,3% / 88,0% / 87,7% - **Sp** : 81,7% vs 95,3% / 88% / 87,7%). Après imputation des valeurs manquantes et pour toutes les méthodes employées, Cxbladder demeurait plus performant que la cytologie suivie des tests FISH et NMP22. Pour toutes les bases de données, la différence des performances diagnostiques entre les différentes méthodes d'imputation ainsi que celle avant vs après imputation étaient faibles.
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une population hétérogène : 3 bases de données incluent des patients en primodiagnostic alors que 2 autres bases évaluent des patients dans le cadre du suivi de leur cancer urothélial. La cystoscopie représentait le « gold standard » et non pas l'évaluation anatomopathologique des pièces/biopsies. Les échantillons de patients qui n'ont pas été confirmés à la cystoscopie ont été exclus de l'analyse. Les méthodes de mesure de chacun des tests diffèrent entre les bases. Il n'est pas précisé lequel des 2 tests NMP22 ELISA ou NMP22 Bladder Check a été évalué. Les résultats s'appuient sur des modélisations mathématiques et non pas sur des observations de la « vraie vie » (LOE C).

Deux autres études rétrospectives menées par la même équipe ont évalué les performances du test CxBladder dans le diagnostic initial des tumeurs de la vessie.

Dans une 1ère étude, sur les 478 patients adressés pour bilan urologique, 44 patients ont présenté une tumeur de vessie parmi lesquels 2 tumeurs ont été manquées par le test Cxbladder, 1 tumeur a été manquée sur l'imagerie et 26 par la cytologie urinaire. En combinant le test Cxbladder avec l'imagerie, les performances étaient améliorées par comparaison au test seul (Se : 97,7% vs 95,5% ; VPN : 99,8% vs 98,6%). Malgré une bonne sensibilité du test, le nombre élevé de faux positifs de 285/478 (59,6%) doit être considéré [Davidson et al. 2019].
Dans cette étude, les résultats du test Cxbladder ont été analysés de manière rétrospective afin de simuler l'efficacité d'une stratégie associant test Cxbladder et imagerie. Il s'agit d'une analyse théorique puisque les résultats du test n'étaient pas connus lors de la prise en charge des patients (LOE D).

Dans une 2ème étude, sur les 884 patients inclus, 51 tumeurs de vessie ont été diagnostiquées parmi lesquelles 5 tumeurs ont été manquées par le test. L'association de Cxbladder avec l'imagerie permet d'améliorer les performances par comparaison au test seul (Se : 98,1% vs 89,4% ; Sp : 98,4% vs 59%) ; la VPN du test seul était de 98,9%.
Après un suivi médian de 15 mois, une seule tumeur a été manquée lors du bilan initial d'hématurie [Davidson et al. 2020].
Comme dans l'étude précédente, il s'agit d'une étude rétrospective évaluant l'apport théorique du Cxbladder, en association avec l'imagerie, pour le diagnostic de tumeur de vessie lors du bilan d'hématurie. Le diagnostic de tumeur lors du suivi repose sur l'analyse des registres de cancer [Davidson et al. 2020] (LOE D).

Suivi

Le développement du test Cxbladder Monitor a été réalisé à partir d'une cohorte d'entraînement de 493 échantillons, puis évaluation sur une cohorte de validation de 543 échantillons. Les performances du test n'étaient pas significativement différentes en fonction

de l'âge, du sexe, du stade tumoral ou du traitement par BCG. Le taux de faux-négatifs était < 1,5% [Kavalieris et al. 2017].
Il s'agit d'une étude prospective ayant pour but le développement d'un test pour la surveillance des patients aux antécédents de tumeur de vessie. Pas de validation externe. Son positionnement dans la stratégie de surveillance reste à définir : en remplacement des cystoscopies ou entre les cystoscopies (LOE B).

Le test Cxbladder aurait une place pour confirmer l'absence de récidive en association avec la cystoscopie ou pour retarder les cystoscopies chez patients à faible risque de récidive. En effet, dans une large étude prospective, le test Cxbladder semble supérieur à la cytologie, au test NMP22 Bladderchek et au test NMP22 ELISA (Se : 91% vs 22% / 26% / 11%, respectivement ; VPN : 96% vs 87% / 87% / 86%, respectivement) pour éliminer une éventuelle récidive de tumeur de vessie [Lotan et al. 2017]. Tous les « faux négatifs » d'après le test Cxbladder (n=14) l'étaient aussi par la cytologie et par les autres biomarqueurs. L'analyse exploratoire de 157 échantillons pour lesquels le test FISH a été réalisé localement montre aussi de meilleures performances du Cxbladder par comparaison au test FISH (Se : 91% vs 33% ; VPN : 96% vs 92%). La supériorité diagnostique de Cxbladder Monitor était retrouvée dans tous les sous-groupes (âge, sexe, antécédents de TV, nombre de lésions, taille des lésions, stade, grade, groupe de risque, antécédent de BCG. Les performances de Cxbladder demeuraient inchangées même après 6 mois de traitement par BCG (Se : 100% vs ≤12% pour tous les autres tests.
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une large étude prospective incluant de manière multicentrique 803 patients suivis pour leur première, 2ème, 3ème ou 4ème récidive d'un cancer urothélial. L'analyse des biomarqueurs était réalisée en aveugle afin de ne pas influencer la prise en charge clinique. A noter que ces travaux ont été financés par le fabricant du test (Pacific Edge) (LOE A).

Le test Cxblader présente une utilité clinique dans le suivi de patients pour leur cancer urothélial dans la mesure où il peut identifier un taux important de patients (77,8% : 235 test négatif / 302 patients) pour lesquels une seule cystoscopie / an peut être préconisée et faire réduire d'environ 39% le nombre moyen de cystoscopies annuelles qui pourraient s'avérer inutiles, et ce sans manquer la détection de récidives [Koya et al. 2020]. Dans cette étude rétrospective, 443 tests Cxbladder ont été réalisés chez 309 patients, parmi lesquels étaient à :

- faible risque de récidive (Ta) : 257 patients (83,2%) dont 253 patients avec Cxbladder disponible et 161 patients pour lesquels des cystoscopies ont été réalisées :
    - négatif : 108 patients -> aucune récidive confirmée histologiquement à la première cystoscopie à 10,3±3,9 mois après le test ;
    - positif : 53 patients -> 3 récidives ont été confirmées histologiquement à la première cystoscopie à 2,7±3,4 mois après le test.
- haut risque de récidive (Tis, haut grade) : 52 patients (16,8%) dont 49 patients avec Cxbladder disponible et 47 patients pour lesquels des cystoscopies ont été réalisées :
    - négatif : 37 patients -> aucune récidive confirmée histologiquement à la première cystoscopie après le test (délai selon les recommandations en vigueur)
    - positif : 10 patients -> 4 récidives (2 haut grade et 2 faible grade) ont été confirmées histologiquement à la première cystoscopie (délai selon les recommandations en vigueur).

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une analyse rétrospective des données de « vraie vie ». Cette étude a l'avantage de montrer que la distinction en risque faible et haut risque avant la réalisation du test Cxbladder ne présentait pas de valeur ajoutée. Toutefois, le nombre de données manquantes était non négligeable (ex : 208 patients / 309 avaient leur test Cxbladder et les résultats des cystoscopies disponibles pour analyse, un certain nombre de perdus de vue). Les caractéristiques des patients (âge, traitement reçu, …) ne sont pas précisées. Le nombre de patients à faible risque était très différent de celui des patients à haut risque ne permettant pas de comparer (LOE D).

Population hétérogène

Ces résultats ont été confirmés dans une analyse rétrospective de données « poolées » issues de 3 essais prospectifs dédiés au marqueur et d'une étude de données de « vraie vie » [Konety et al. 2019]. Au total, 775 patients (852 échantillons) avaient leur cytologie et les résultats du Cxbladder disponibles (436 patients en primodiagnostic et 416 patients suivis pour leur cancer urolthélial). Le test Cxbladder permettait d'éliminer la positivité de 35% des patients permettant de leur éviter des cystoscopies qui pourraient s'avérer négatives ; la VPN était de 97% ; 95%IC [94-98] ; celle de la cytolgie de 93% ; 95%IC [91-94]. Parmi les tumeurs détectées, Cxbladder en manquait 8,5% alors que la cytologie en manquait 63%. Dans la cohorte des 436 patients en primodiagnostic, Cxbladder manquait 8,9% des tumeurs alors que la cytologie en manquait 56%. Parmi les 153 échantillons (146 patients) avec des cytologies atypiques, 26 cas avaient des tumeurs confirmées (17%), tous ayant aussi été détectés par Cxbladder ; la totalité des 47/153 échantillons détectés négatifs par Cxbladder n'avait pas de cancer confirmé à l'histologie. Il en était de même pour les 14 échantillons qui avaient à la fois des cytologies atypiques et des cystoscopies équivoques, pour lesquels 2 cas de cancer ont été confirmés à l'histologie, tous avec Cxbladder positif (1 Tis et 1 cas de haut grade ≥T1).

Commentaires du groupe de travail : Dans cette analyse rétrospective de données incluses prospectivement dans des études dédiées au marqueur, les résultats du test et les données cliniques ont été rapportés sans connaissance les uns des autres. A noter que les mesures du test étaient centralisées alors que celles de la cytologie ne l'étaient pas. Le nombre de patients avec à la fois des cytologies atypiques et des cystoscopies équivoques était faible (n=14) ne permettant pas de conclure (LOE B).

Conclusion : Le test présente une meilleure sensibilité et une moins bonne spécificité que la cytologie aussi bien dans le diagnostic initial que dans le suivi (LOE A). Toutefois, les performances de détection des cancers de haut grade ne sont pas évaluées dans les études ; il en est de même en termes de valeur ajoutée par rapport à la cytologie. Le test présente une utilité clinique dans un contexte de suivi des TVNIM (LOE D). Il a l'avantage de ne pas être impacté par le traitement BCG (LOE A).

Au regard de ces conclusions, ce biomarqueur ne permet pas de remplacer la cystoscopie diagnostique ou de surveillance. Le test CxBladder aurait une place pour confirmer l'absence de récidive en association avec la cystoscopie ou pour retarder les cystoscopies chez les patients à faible risque de récidive (grade de la recommandation : LOE IV-VD).

6.6 Urodiag®

Etudes retenues pour analyse : [Roperch et al. 2016] [Roperch and Hennion 2020].

Validité analytique

Le développement et la validation du test se sont appuyés sur des mesures des mutations FGFR3 par AS-PCR[35] [Roperch et al. 2016] qui est une technique chronophage et relativement coûteuse. Afin d'y remédier, la même équipe a évalué une autre technique d'identification des mutations du FGFR3 par MASO-PCR[36] [Roperch and Hennion 2020]. Lorsque les performances cliniques de ces 2 techniques ont été comparées sur 263 échantillons d'ADN urinaires (87 échantillons avec FGFR3 muté et 176 échantillons de type sauvage), une concordance de 100% a été observée. La sensibilité de la MASO-PCR (capacité de détection d'au moins 15 copies de mutations FGFR3 dans 5 ng d'ADN de type sauvage) et sa spécificité (capacité d'identifier l'absence de mutations FGFR3) dans les tumeurs primaires de patients à faible risque, à risque intermédiaire ou à haut risque (diagnostic) ou en récidive (suivi) étaient de 100%.

Le kit comprenant à la fois les composants de la MASO-PCR (détection des mutations du FGFR2) et ceux de la QM-MSPCR[37] (amplification des gènes méthylés) semble stable après 12 mois de conservation à -20°C et reproductible avec des déviations standard intra-échantillons <0,3 Ct et un coefficient de variations (CV) <1%.

La LoD[38] (sensibilité de détection des mutations FGFR3 par MASO-PCR) sur 5 ng d'ADN était de 5% (environ 15 copies) parmi 95% de type sauvage ; en d'autres termes, sur un échantillon d'ADN comprenant moins de 5% de mutants, la MASO-PCR ne pourrait pas détecter les 4 mutations du FGFR3.

La LoQ[39] (quantité minimale d'ADN permettant la détection de chaque gène cible) était de 10 pg d'ADN. L'intégrité de chaque ADN urinaire extrait a été vérifiée et confirmée sur 17 échantillons urinaires [Roperch and Hennion 2020].

Primodiagnostic

Une première étude porte sur le développement du test Urodiag [Roperch et al. 2016]. Elle évalue la meilleure combinaison de gènes méthylés permettant de discriminer entre les patients TVNIM et les témoins.

Tout d'abord, sur une cohorte « sélection » (45 TVNIM et 105 témoins), parmi 18 gènes candidats, les 3 gènes HS3ST2, SEPTIN9 et SLIT ont été retenus sur la base de critères prédéfinis.

[35] Allele Specific-PCR
[36] Mutated Allele Specific Oligonucleotide-PCR
[37] Quantitative Multiplex Methylation-Specific PCR
[38] Limit of Detection
[39] Limit of Quantification

Ces marqueurs ont été ensuite testés sur [Roperch et al. 2016] :

- une cohorte « diagnostic » constituée d'un échantillon d'urines issus de 167 patients TVNIM et de 105 témoins (cystoscopie négative) ;
- une cohorte « suivi » constituée de 158 patients TVNIM au moment du diagnostic et de 425 patients évalués à différents moments du suivi. Durant le suivi, 30 échantillons ont été exclus pour ADN trop faible. Au final, 158 TVNIM au moment du diagnostic (dont 72 récidives) et 425 suivis (dont 113 récidives) ont été évalués.

En termes de détection de cancer, le modèle incluant les 3 marqueurs de méthylation (HS3ST2, SEPTIN9 et SLIT2), le statut FGFR3 et le statut tabagique au diagnostic, présente une sensibilité de 97,6%, une spécificité de 84,8% et un AUC de 0,96. Avec une prévalence de cancer de vessie en cas d'hématurie estimée à 12,1%, la VPN correspondante était de 99,6% [Roperch et al. 2016].

Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude prospective, les patients étaient des TVNIM (Cis, pTa, pT1) bas grade ou haut grade confirmées histologiquement vs témoins (cystoscopie négative ou biopsie négative). Les patients traités par RTUV étaient éligibles et suivi sur 2 ans. Les tests FGFR3 et de méthylation ont été réalisés de manière indépendante sans connaissance des résultats de l'autre test. A noter que les cohortes de sélection des gènes méthylés, la cohorte « diagnostic » et la cohorte « suivi » n'étaient pas indépendantes, ce qui induit un biais dans l'interprétation des résultats. Le plus long suivi était de 2 ans mais la médiane n'était pas précisée. Un seuil optimal a été déterminé via un algorithme mais la valeur n'a pas été communiquée [Roperch et al. 2016] (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

Suivi

Une autre étude porte sur le développement du test Urodiag [Roperch et al. 2016]. Elle évalue la meilleure combinaison de gènes méthylés permettant de discriminer entre les patients TVNIM et les témoins. Tout d'abord, sur une cohorte « sélection » (45 TVNIM et 105 témoins), parmi 18 gènes candidats, les 3 gènes HS3ST2, SEPTIN9 et SLIT ont été retenus sur la base de critères prédéfinis.

Ces marqueurs ont été ensuite testés sur [Roperch et al. 2016] :

- une cohorte « diagnostic » constituée d'un échantillon d'urines issus de 167 patients TVNIM et de 105 témoins (cystoscopie négative) ;
- une cohorte « suivi » constituée de 158 patients TVNIM au moment du diagnostic et de 425 patients évalués à différents moments du suivi. Durant le suivi, 30 échantillons ont été exclus pour ADN trop faible. Au final, 158 TVNIM au moment du diagnostic (dont 72 récidives) et 425 suivis (dont 113 récidives) ont été évalués.

En termes de prédiction d'une récidive durant le suivi, le modèle incluant le statut FGFR3 et et le CMI[40] à 2 moments (à l'initiation du suivi et au cours suivi), la sensibilité, spécificité, VPN et AUC étaient de 90,3%, 65,1%, 97,0% et 0,84, respectivement. Un seuil optimal a été déterminé. Dans ce cas, en termes de détection d'une récidive, la sensibilité, spécificité, VPN

[40] Cumulative Methylation Index

et AUC étaient de 94,5%, 75,9%, 98,5% et 0,82. Dans la cohorte « suivi », la prédiction d'une récidive en fonction des groupes à risque faible, intermédiaire ou élevé était de 24,0%, 33,6% et 42,4%, respectivement. Cette prédiction dans la cohorte de 72 patients avec une récidive, était de 20,8%, 38,9% et 40,3%, respectivement. Parmi les 72 récidives, 68 étaient correctement prédites par le test dont 93,3% parmi ceux à faible risque, 92,9% parmi ceux à risque intermédiaire et 96,6% parmi ceux à risque élevé, ce qui suggère la valeur du test dans la prédiction des récidives à risque élevé [Roperch et al. 2016].

Commentaires du groupe de travail : (cf. ci-dessus « Primodiagnostic).

La confirmation de la valeur de ce test dans le primodiagnostic et dans le suivi des TVNIM nécessite d'autres études de validation indépendantes de celle du développement du test.

Conclusion : Le test présente de bonnes performances aussi bien dans le diagnostic initial que dans le suivi (LOE B). Sa VPN est élevée aussi bien pour les cancers de haut grade que pour les cancers de bas grade. La confirmation de la valeur de ce test dans le primodiagnostic et dans le suivi des TVNIM nécessite d'autres études de validation indépendantes de celle du développement du test et la considération d'un comparateur standardisée (cytologie ou cystoscopie). Son utilité clinique et sa comparaison avec la cytologie restent à évaluer. Les performances du test mesuré par MASO-PCR requièrent des validations dans des études prospectives incluant des cohortes indépendantes.

Au regard de ces conclusions, ce biomarqueur ne permet pas de remplacer la cytologie ni la cystoscopie diagnostique ou de surveillance (grade de la recommandation : LOE IIB).

6.7 ADXBLADDER™

Etudes retenues pour analyse : [Stoeber et al. 2002] [Brems-Eskildsen et al. 2010] [Kelly et al. 2012] [Brisuda et al. 2019] [Anastasi et al. 2020] [Białek et al. 2021] [Dudderidge et al. 2020] [Roupret et al. 2020] [Gontero et al. 2021]

Dans les études ci-après, MCM5 est évalué soit sur la base de son taux d'ARNm soit sur la base du taux de protéines exprimées mesurées par analyse immunofluorométrique.

La synthèse des résultats des études est rapportée dans le Figure 43.

Primodiagnostic

La faisabilité du dosage immunofluorométrique de la protéine MCM5, dans les culots urinaires en termes de détection du cancer de vessie et de sa récidive, a été évaluée chez 353 patients avec des symptômes du bas urinaire ou hématurie (primodiagnostic : 88%) ou lors du suivi (12%) pour leur cancer de vessie [Stoeber et al. 2002].

Différents seuils ont été testés :

- ≥ 1500 cellules HELA / puits qui correspond à la LoD (Se : 92% ; Sp : 78% ; VPP : 52% ; VPN : 97%) ;
- ≥ 2500 cellules HELA / puits qui correspond à des taux de faux positifs et de faux négatifs égaux (Se : 87% ; Sp : 87% ; VPP : 64% ; VPN : 96%) ;
- ≥ 6000 cellules HELA / puits qui correspond à une spécificité de 99% pour tous les patients testés (Se : 72 ; VPP : 96% ; VPN : 93%) et de 100% pour les patients en cours du suivi.

Pour une même spécificité de détection (97%), la sensibilité du test était supérieure à celle de la cytologie (73% vs 48% ; p<0,001). En cas de cytologie négative, le test était hautement discriminant (AUC-ROC : 0,89 ; p<0,001).

En fonction du seuil employé (1500 ; 2500 ou 6000), le nombre de tumeurs détectées par la cytologie mais manquées par le test était respectivement de 1, 2 et 4 tumeurs. A l'inverse, le nombre de tumeurs détectées par le test mais manquées par la cytologie était de 30, 28 et 20 tumeurs, respectivement.

L'association de la cytologie au test MCM5 permet une légère amélioration de la sensibilité de ce dernier (72% vs 82%) au détriment d'une plus faible spécificité (99% vs 97%).

Le test semble correctement discriminant aussi bien dans le sous-groupe en primodiagnostic (AUC-ROC : 0,91) que dans celui en cours de suivi (AUC : 0,96).

Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude prospective, les examens d'imagerie et la cystoscopie ont été réalisés dans un délai de 12 heures après la collecte des urines. Les mesures de MCM5 ont été réalisées en aveugle des données cliniques, cytologiques, cystoscopiques ou histologiques du patient. La population est hétérogène avec une majorité des patients en primodiagnostic (88%). Parmi les 353 patients, 71 cas (20%) de cancer de la vessie sont rapportés ; le stade et le grade n'est pas précisé pour 11 / 71 cas. Nous notons 7

cas (2%) de cancer de la prostate qui ont été intégrés dans l'analyse des performances de MCM5 uniquement pour les patients candidats à une cystoscopie de suivi (LOE A).

Chez les patients avec des symptômes évocateurs d'un 1er cancer de la vessie, MCM5 semble supérieure à la cytologie pour la détection des cancers de haut grade mais cette différence, non significative, reste à confirmer [Anastasi et al. 2020]. En analyse multivariée incluant l'âge, le tabagisme, l'hématurie et le grade, seul le haut grade était un facteur indépendant de prédiction de détection de cancer de la vessie en cas de cytologie ou de MCM5 positifs (p<0,05). Les taux de faux positifs pour MCM5 et la cytologie n'étaient pas significativement différents (11,8% vs 13,7% ; p=0,99) ; il en était de même des taux de faux négatifs (40,0% vs de 37,5% ; p=0,50).

Mcm-5 vs cytologie vs MCM5+cytologie - tout cancer
Se : 60,0% vs 62,5% vs 80,0%
Sp : 88,2% vs 86,3% vs 76,5%
VPP : 80,0% vs 78,1% vs 72,7%
VPN : 73,8% vs 74,6% vs 83,0%
Mcm-5 vs cytologie vs MCM5+cytologie - bas grade
Se : 47,6% vs 52,4% vs 71,4%
Mcm-5 vs cytologie vs MCM5+cytologie - haut grade
Se : 87,5% vs 75,0% vs 93,8%

Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude prospective monocentrique cas-témoins, nous notons le faible effectif (91 patients) et le faible nombre d'événements (40 cystoscopies positives et 37 histologies confirmées dont 16 de haut grade). Le taux des TVNIM était supérieur à celui qui est rapporté dans la littérature (92% vs 70%-85%) (LOE A).

Récemment, une analyse multicentrique évaluant ADXBLADDER (ELISA) dans la détection initiale du cancer de la vessie chez 856 cas rapporte une sensibilité de 73% ; 95%IC [61,4%-82,6%], une VPN de 96,4% ; 95%IC [94,5-97,8%] et une spécificité de 68,4% ; 95%IC [65%-71%] (AUC-ROC : 0,75) [Dudderidge et al. 2020]. Les performances du test étaient surtout observées en termes de détection des TVIM (Se : 100% ; VPN : 100%) ainsi que lorsque seul le sous-groupe (≥pT1) était analysé (Se : 97% ; VPN : 99,8%). Parmi les 20/74 tumeurs non détectées par le test ADXBLADDER, 19/20 étaient des tumeurs pTa et 14/20 étaient de bas grade alors que de bonnes performances étaient observées pour les tumeurs de haut grade (Se : 86%, VPN : 99% vs pour les bas grade Se : 55% et VPN : 98%). Dans un sous-groupe de 173 patients pour lequel les résultats de la cytologie étaient disponibles, parmi 18 cancers détectés, le test en détectait 16 cas (88,8%) alors que la cytologie en détectait 4 cas (22,2%).

Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude prospective multicentrique, nous notons le taux relativement élevé de tumeurs ≥ pT1 (34/74 : 46%). La référence (cystoscopie ± histologie sur biopsie ou RTUV) n'est pas précisée. La comparaison avec la cytologie est réalisée en analyse en sous-groupe, ce qui représente un risque de biais dans l'interprétation des résultats. Nous notons le faible nombre de TVIM (n=16) limitant ainsi la validité statistique du résultat (LOE A).

Suivi

Dans une étude de cas témoins incluant 119 patients avec une histoire de TVNIM et 37 individus sains (témoins), en termes de détection d'une récidive, la sensibilité du test était de 73,5% ; 95%IC [62,7%–82,6%], la spécificité de 33,3% ; 95%IC [18,6%-51%], la VPN de

35,3% ; 95%IC [23,3%-49,5%] et la VPP de 71,8% ; 95%IC [66,1%-76,8%] [Białek et al. 2021]. La Se et la Sp du test étaient de 100% et 100%, respectivement, en termes de détection des récidives TVIM seules. Elles étaient de 81,8% et de 94,1%, en termes de détection des récidives de haut grade. Dans le groupe témoins, le taux de faux positifs détectés par le test était de 48,6% (18/37 patients).
Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude de cas témoins, la référence était la cystoscopie ± RTUV (LOE D).

En termes de détection d'une récidive chez les patients suivis pour leur TVNIM, le test ADXBLADDER aurait une place pour éliminer les formes significatives en cas de négativité du test (VPN élevée) permettant ainsi d'éviter des cystoscopies qui pourrait s'avérer négatives [Roupret et al. 2020]. En effet, sur les 127 récidives observées, 86 étaient des tumeurs « pTa de bas grade » et 41 récidives étaient des formes agressives type « non pTa de bas grade ». En termes de détection des tumeurs « non pTa de bas grade », la Se du test était de 75,6% ; 95%IC [59,7-87,6], la VPN de 99% ; 95%IC [98,2-99,5] et l'AUC-ROC de 0,71 ; 95%IC [0,62-0,80]. Globalement, la Se était de 44,9% ; 95%IC [36,1-54] ; la Sp était de 71,1% ; 95%IC [68,5-73,5] ; la VPN de 93% ; 95%IC [91,2-94,5] et l'AUC-ROC de 0,57 ; 95%IC [0,51-0,62]. Nous notons, toutefois, le taux important de faux positifs détectés par le test (377 faux positifs / 434 tests positifs / 1304 patients, soit 29%).
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective multicentrique (21 centres) menée en aveugle et évaluant 1431 patients TVNIM suivis par cystoscopies parmi lesquels 127 récidives ont été confirmées à l'histologie (8,9%). Ce taux est relativement faible probablement en raison de la durée du suivi (environ 50% récidives à 5 ans d'après la littérature) ou en raison du taux relativement élevé de patients pTa de bas grade (738/1431, soit 51,6%). La confirmation du diagnostic s'appuie sur la cystoscopie + histologie seulement en cas de cystoscopie positive ; or, pour les cystoscopies négatives non confirmées à l'histologie, il n'est pas certain de passer à côté de cas de récidive. Sur les 1476 patients éligibles, 45 données étaient manquantes (2 perdus de vue et 43 avec absence de résultats anapath pour lésions suspectes, ce qui n'est pas négligeable compte tenu le nombre total de récidives 43/127 : 33,8%). La population est hétérogène en termes de traitement reçu ; une analyse multivariée incluant ce paramètre ainsi que d'autres (âge, genre, tabagisme, …) permettrait de montrer la valeur indépendante du test en termes de prédiction des récidives durant le suivi. La sensibilité du test se voit augmentée uniquement en termes de détection des récidives « non pTa de bas grade » (41 récidives / 127 au total). D'autres études évaluant l'utilité clinique du test (nombre cystoscopies évitées / nombre de cancers significatifs manqués) sont attendues (LOE A).

Parmi les 21 centres ayant participé à la première étude évaluant le test dans le suivi des TVNIM [Roupret et al. 2020], 14 centres (514 patients) avaient les données de cytologie urinaire disponibles dont 503 répondant aux critères d'éligibilité de l'étude ; 54 récidives (11%) ont été enregistrées [Gontero et al. 2021]. La sensibilité du test était significativement supérieure à celle de la cytologie mais toutefois avec des VPN similaires, et ce quel que soit le grade. En effet, en termes de détection de tous types de récidive, la Se du test était de 51,9% vs 16,7% pour la cytologie (p<0,001), Sp de 66,4% (vs 98% pour la cytologie) et VPN de 92% (vs 90,7% pour la cytologie). Pour la détection des récidives de bas grade, la Se du test était 44,1% vs 17,6% pour la cytologie (p=0,02), la VPN de 94,1% vs 94,2% pour la cytologie. Pour la détection des récidives de haut grade, la Se du test était de 58,8% vs 17,6% pour la cytologie (p=0,04), une VPN de 97,8% vs 97,1% pour la cytologie. Nous rappelons que

dans le suivi, une VPN élevée est requise notamment en termes de détection des tumeurs de haut grade puisqu'elle permet d'éviter d'autres examens qui pourraient s'avérer inutiles.
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective multicentrique menée en aveugle mais s'appuyant sur un sous-groupe d'une cohorte déjà analysée non dédiée à l'objectif principal de cette étude (comparaison test vs cytologie) [Roupret et al. 2020]. Or, la multiplicité des analyses induit un biais à l'interprétation des résultats (inflation du risque alpha). Comme dans l'étude précédente, les cystoscopies négatives n'ont pas été confirmées à l'histologie (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

De manière générale, dans le suivi, aucune étude ne compare le biomarqueur directement à la cystoscopie qui est plutôt employée dans les études comme un examen de référence, ce qui ne permet pas de recommander ou ne pas recommander la substitution de la cystoscopie par le résultat du biomarqueur.

Population hétérogène

La prédiction de la détection d'une récidive par le test a été évaluée dans une étude prospective incluant 123 patients (primodiagnostic ; suivi avec ou sans récidive) [Brems-Eskildsen et al. 2010]. En termes de détection de récidive sur biopsie cystoscopique au moment de l'inclusion, la sensibilité du test était supérieure à la cytologie (62,5% vs 41,7%) mais la spécificité était plus faible (65,9% vs 87,9%) et les AUC-ROC étaient similaires (0,64 vs 0,65). Le test était surtout performant pour la détection des haut grade (Se : 77,8% ; AUC-ROC : 0,73). L'association de la cytologie au test confère une valeur ajoutée à ce dernier (Se : 77,8% vs 62,5% ; Sp : 67,5% vs 65,9% ; AUC-ROC : 0,73 vs 0,64. En ajoutant les résultats de la cytologie comme référence à ceux de la biopsie cystoscopique, la sensibilité du test était de 66,7% ; sa spécificité de 77,1%.
Après un suivi médian de 28,5 [0-44] mois, en termes de détection de cancer sur biopsie cystoscopique seule, la sensibilité de détection du test par comparaison à la cytologie était de 63% vs 42% ; sa spécificité de 59% vs 88%. En ajoutant les résultats de la cytologie comme référence à ceux de la biopsie cystoscopique, la sensibilité du test était de 63% vs 57% pour la cytologie ; sa spécificité 75% vs 98% pour la cytologie. La sensibilité du test était particulièrement augmentée pour la détection des tumeurs de grade 3 (81%).
Durant les visites de suivi, même en l'absence de cancer détecté, le taux d'ARN MCM5 était un facteur pronostique indépendant en termes de prédiction des récidives ultérieures (HR=4,2 ; p=0,02), d'après une analyse multivariée incluant le stade initial, le grade initial, la taille et la multiplicité tumorale ainsi que la détection de Cis.
Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude prospective non dédié exclusivement à l'étude du biomarqueur MCM5, l'examen de référence était la biopsie cystoscopique ± cytologie urinaire (détection de cellules atypiques ou malignes de grade 2 ou 3). Cette étude a l'avantage d'être longitudinale avec un suivi médian de 28,5 [0-44] mois. A l'inclusion, la population était hétérogène avec 54 patients avec récidive, 59 patients avec cancer initial mais sans récidive et 10 patients nouvellement diagnostiqués ; 11 échantillons étaient issus de patients TVIM. Le traitement reçu était hétérogène (BCG, MMC ou radiothérapie). Nous notons des données manquantes avec 89 / 123 échantillons analysés (matériel nucléaire non suffisant), le faible effectif et la multiplicité des analyses (inflation du risque alpha). Le seuil utilisé n'est pas précisé (LOE A mais rétrogradé en LOE B car biais).

La valeur de MCM5 en termes d'identification des formes significatives a été comparée à celle du test NMP22 BC® seul ou en association avec ce dernier chez 1677 patients inclus de manière consécutive pour symptômes évocateurs de cancer urothélial de la vessie [Kelly et al. 2012]. Pour MCM5, la sensibilité de détection de cancers nouvellement diagnostiqués ou récidivants était de 69% ; 95%IC [62-75] ; la VPN de 93% ; 95%IC [92-95] avec une meilleure précision que celle du test NMP22 (AUC-ROC : 0,75 ; 95%IC [0,71-0,79] vs 0,72 ; 95%IC [0,67-0,77]). Lorsque les 2 tests étaient associés, la sensibilité et la spécificité de détection des formes significatives (grade 3, Cis ou ≥pT1) étaient augmentée ; elles étaient de 95% ; 95%IC [88-99] et de 72% ; 95%IC [69-74], respectivement. Plusieurs valeurs seuil de MCM5 ont été considérés ; elle étaient différents de celles dans l'étude de [Stoeber et al. 2002] (Se / Sp / VPP / VPN) :

- ≥ 1000 cellules / puits qui correspond à la LoD (Se maximale) : 80% / 50% / 20% / 94% ;
- ≥ 2150 cellules / puits qui correspond à des taux de faux positifs et de faux négatifs égaux (Se = Sp) : 69% / 69% / 26% / 93% ;
- ≥8500 cellules / puits qui correspond à une spécificité de 95% pour tous les patients testés : 42% / 95% / 57% / 91%.

Globalement, MCM5 avait une meilleure sensibilité que NMP22 (53%) et la cytologie (9%) mais une plus faible spécificité (84% et 88%, respectivement).

Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude prospective incluant un large effectif de patients, les analyses biologiques ont été effectuées en aveugle. MCM5 est évalué sur la base du taux de protéines exprimées mesurées par analyse immunofluorométrique. Il s'agit d'une population hétérogène (primodiagnostic et suivi). L'histologie sur pièce de RTUV est la référence. Tous les patients ont été suivis pendant 6 mois après inclusion. Parmi les 1677 patients inclus, les résultats de NMP22 et MCM5 étaient disponibles chez 1396 patients (83%) et 1564 patients (93%), respectivement. ***Cette étude montre que les seuils doivent être pertinemment choisis puisqu'ici, à la différence de l'étude de [Stoeber et al. 2002], la Se et la VPN de MCM5 étaient supérieures à celles de la cytologie lorsque le plus faible seuil (≥ 1000 cellules par puits) était retenu*** *(LOE A).*

Une autre étude compare le marquage immunocytochimique de protéines impliquées notamment dans le processus de prolifération telles que Ki-67 et MCM5 [Brisuda et al. 2019]. En termes de détection des bas grade, MCM5 n'était pas significativement supérieur à la cytologie (Se : 48% vs 40% ; Sp : 69,3% vs 85,3% ; VPN : 80% vs 81%) avec une meilleure sensibilité de l'association des deux (76%) au prix d'une plus faible spécificité (64%). La meilleure VPN était celle de l'association MCM5+cytologie (88,9%). En termes de détection des haut grade, MCM5 était beaucoup plus performant que la cytologie (Se : 90,4% vs 69,2% ; Sp : 85,3% vs 85,3% ; AUC-ROC : 0,931). L'association des 2 permettait d'augmenter la sensibilité (94,2%) au prix d'une plus faible spécificité (76%). La meilleure combinaison étant celle des 2 marqueurs de la prolifération, MCM5 et Ki-67 (Se : 96,2% ; Sp : 80%).

Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude prospective monocentrique, nous notons l'hétérogénéité de la population (primodiagnostic et suivi) ainsi que la nombre important de données manquantes (395 inclus / 152 retenus pour cellularité adéquate). L'âge du groupe « témoins » (n=75 pathologies bénignes) et celui du groupe « cas » (n=77 opérés pour tumeurs vessie) étaient différents (68 [66-70] vs 75 [61-68] ; p=0,07 ns). Un seuil de MCM5 permettant la meilleure discrimination a été déterminé (>1 cellule détectée vs ≤1). Le cancer était confirmé par analyse histologique de la pièce opératoire. Cette étude n'évalue pas l'utilité clinique du test (LOE A mais rétrogradé en LOE B car biais).

Conclusion :
Dans le diagnostic initial, le test présente de bonnes performances diagnostiques notamment en termes de détection des TVIM ou des TVNIM de haut grade (LOE A).

Le test a une sensibilité plus élevée que la cytologie mais une plus faible spécificité ; l'association de la cytologie au test confère une valeur ajoutée à ce dernier (LOE B).

Néanmoins, le test présente de faibles performances dans le diagnostic initial et le suivi des tumeurs de bas grade (LOE A).

Au regard de ces conclusions, le test ADXBLADDER pourrait avoir une place dans la surveillance des tumeurs invasives de haut grade en cas de négativité du test (VPN 99%), ce qui permettrait d'éviter des cystoscopies répétées qui pourraient s'avérer négatives ou révélant des tumeurs de bas grade (grade de la recommandation : LOE IA). En effet, ce test pourrait être utilisé en complément de la cystoscopie : un test positif en cas d'une cystoscopie négative ou d'une cytologie négative ou atypique peut faire suspecter une récidive pendant le suivi.

Ce biomarqueur ne permet pas de remplacer la cystoscopie diagnostique ou de surveillance.

FIGURE 43 : ADXBLADDER : SYNTHESE DES RESULTATS DES ETUDES

[Sylvester et al. 2006]Référence	Population	Critère de jugement	Comparateur	Se	Sp	VPP	VPN	AUC-ROC
[Stoeber et al. 2002]	Primodiagnostic	**Détection - tout cancer**	Test vs cytologie	87,0% vs 48,0%	87,0% vs 97,0%	64,0% vs 82,0%	96,0% vs 88,0%	-
[Brems-Eskildsen et al. 2010]	Primodiagnostic	**Détection - tout cancer**	Test vs cytologie	62,5% vs 41,7%	65,9% vs 87,9%	68,2% vs 78,1%	60,0% vs 59,3%	-
	Suivi	**Détection récidive – tout cancer**		63% vs 42%	59% vs 88%	-	-	
[Kelly et al. 2012]	Primodiagnostic ou suivi	**Détection – formes significatives**	Test vs cytologie	69% vs 9%	88,0% vs 69,0%	26,0% vs 10,0%	93,0% vs 87,0%	-
[Brisuda et al. 2019]	Primodiagnostic ou suivi	**Détection - haut grade**	Test vs Cytologie vs Test+cytologie	90,4% vs 69,2% vs 94,2%	85,3% vs 85,3% vs 76%	-	-	Test : 0,931
[Roupret et al. 2020]	Suivi	**Détection récidive – tout cancer**	Test	44,9% ; 95%IC [36,1-54]	71,1% ; 95%IC [68,5-73,5]	-	93% ; 95%IC [91,2-94,5]	0,57 ; 95%IC [0,51-0,62]
[Anastasi et al. 2020]	Primodiagnostic	**Détection - tout cancer**	Test vs cytologie vs Test+cytologie	60,0% vs 62,5% vs 80,0%	88,2% vs 86,3% vs 76,5%	80,0% vs 78,1% vs 72,7%	73,8% vs 74,6% vs 83,0%	
		Détection - haut grade		87,5% vs 75,0% vs 93,8%	-	-	-	-
		Détection – bas grade		47,6% vs 52,4% vs 71,4%	-	-	--	-
[Dudderidge et al. 2020]	Primodiagnostic	**Détection - tout cancer**	Test	73,0%	68,4%	-	96,4%	Test : 0,75
		Détection – ≥ pT1		97%	-	-	99,8%	-
		Détection – haut grade		86%	-	-	99,8%	-
		Détection - tout cancer	Test vs cytologie	88,8% vs 22,2%	-	-	-	-
		Détection – bas grade		48% vs 40% vs 76%	69,3% vs 85,3% vs 64%	-	80% vs 81% vs 88,9%	-
[Białek et al. 2021]	Suivi	**Détection récidive – tout cancer**	Test	73,5%	33,3%	71,8%	35,3%	-

		Détection récidive – TVIM		100%	100%	-	--	
		Détection récidive – haut grade		81,8%	94,1%	-	-	-
		Détection récidive – formes significatives		75,6% ; 95%IC [59,7-87,6]	-	-	99% ; 95%IC [98,2-99,5]	0,71 ; 95%IC [0,62-0,80]

6.8 BLADDER TUMOR ANTIGEN (BTA TRAK™) / quantitatif

Etudes retenues pour analyse : aucune, à voir dans les études ci-dessus sur plusieurs biomarqueurs

Primodiagnostic

Deux synthèses méthodiques suivies d'une méta-analyse rapportent les performances diagnostiques de plusieurs biomarqueurs dans le diagnostic initial et dans le suivi des cancers de la vessie, dont le test BTA TRAK™ [Chou et al. 2015] [Soria et al. 2018]. Les résultats sont résumés dans la Figure 44 et la Figure 35.

FIGURE 44 : PERFORMANCES DU TEST BTA TRAK™ QUANTITATIF, DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DES CANCERS DE LA VESSIE

Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Primodiagnostic			
76 [Chou et al. 2015]	53 [Chou et al. 2015]		
Suivi			
50 – 62 [Soria et al. 2018] 58 [Chou et al. 2015]	68 – 87 [Soria et al. 2018] 79 [Chou et al. 2015]	45,4 [Soria et al. 2018]	88,4 [Soria et al. 2018]
Population hétérogène			
65 [Chou et al. 2015]	74 [Chou et al. 2015]		

Suivi

Aucune étude n'a été identifiée par l'algorithme, à l'exception des synthèses méthodiques évaluant plusieurs biomarqueurs (cf. Figure 35)

FIGURE 45 : PERFORMANCES DANS LE SUIVI DES TVNIM (DETECTION RECIDIVE ET PROGRESSION), D'APRES [SORIA ET AL. 2018]

Biomarqueurs	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
BTA stat®	40 - 72	29 - 96	40 - 88	38 – 76,9
BTA TRAK™	50 - 62	68 - 87	45,4	88,4
NMP22 BC®	24 - 81	49 - 100	31 - 100	59 - 91
NMP22® BladderChek® Test	11 - 85,7	77 - 100	18,2 - 100	61,9 – 93,9
ImmunoCyt™ / uCyt1+™	50 - 85	62 - 86	26 - 72	81 - 93
UroVysion Bladder Cancer Kit®	13 - 100	63 - 100	21 - 83	67,9 - 100

6.9 BLADDER TUMOR ANTIGEN (BTA stat®) / qualitatif

Etudes retenues pour analyse : [Ludecke et al. 2012] [Miyake et al. 2012] [Garcia-Velandria et al. 2014].

Données analytiques

Parmi les symptômes des cancers de la vessie, une macrohématurie aiguë et une microhématurie chronique sont observées, dans environ 60% et 30% des cas, respectivement. Pour cette raison, il est pertinent d'évaluer les performances d'un test diagnostique dans un contexte d'hématurie. Pour ce faire, une étude a évalué l'impact du sang dans les urines de personnes jeunes asymptomatiques sur les résultats des tests dits « rapides » ou POC (Point Of Care) utilisés dans le diagnostic initial du cancer de la vessie [Ludecke et al. 2012]. Les résultats de ces tests ont été comparés à leurs dilutions respectives par différentes concentrations de sang. Le test BTA stat® qualitatif était sensible à l'hématurie, ce qui a pour conséquence la détection de 100% de faux positifs dans tous les échantillons compenant du sang, et ce jusqu'à 130 érythrocytes/microL. Ceci n'était pas le cas pour la cytologie urinaire ni pour le test NMP22 BladderChek qualitatif.
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude expérimentale pilote. Le nombre de patients n'est pas précisé. 13 dilutions ont été effectuées en triplicate [Ludecke et al. 2012].

Primodiagnostic

Deux synthèses méthodiques suivies d'une méta-analyse rapportent les performances diagnostiques de plusieurs biomarqueurs dans le diagnostic initial et dans le suivi des cancers de la vessie, dont le test (BTA stat®) / qualitatif [Chou et al. 2015] [Soria et al. 2018]. Les résultats sont résumés dans la Figure 35.

FIGURE 46 : PERFORMANCES DU TEST (BTA STAT®) / QUALITATIF, DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DES CANCERS DE LA VESSIE

Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Primodiagnostic			
76 [Chou et al. 2015]	78 [Chou et al. 2015]		
Suivi			
40 – 72 [Soria et al. 2018] 60 [Chou et al. 2015]	29 – 96 [Soria et al. 2018] 76 [Chou et al. 2015]	40 – 88 [Soria et al. 2018]	38 – 76,9 [Soria et al. 2018]
Population hétérogène			
61 [Yafi et al. 2015] bas grade : 36 [Yafi et al. 2015] haut grade 91 [Yafi et al. 2015] haut grade + cytologie : 91 [Yafi et al. 2015] 63,2 [Garcia-Velandria et al. 2014]	78 [Yafi et al. 2015] Haut grade + cytologie : 78 [Yafi et al. 2015] 84,4 [Garcia-Velandria et al. 2014]		

Suivi

Aucune étude n'a été identifiée par l'algorithme, à l'exception des synthèses méthodiques et études prospectives évaluant plusieurs biomarqueurs (cf. Figure 35).

Population hétérogène

Le test BTA-Stat semble présenter une valeur ajoutée à la cytologie urinaire chez les patients candidats à une cystoscopie aussi bien dans le cadre d'un diagnostic initial que du suivi [Garcia-Velandria et al. 2014]. Dans cette étude prospective, sur les 244 patients qui ont été inclus (237 évalués), 13% étaient nouvellement diagnostiqués et 87% suivis pour leur cancer de la vessie. En termes de sensibilité de détection, le test BTA Stat était plus performant que la cytologie (63,2% ; 95%IC [47,3-76,6] vs 57,9% ; 95%IC [42,2-72,1]) ; la spécificité était de 84,4% ; 95%IC [78,7-88,8] pour la cytologie et de 82,9% ; 95%IC [77,1-87,5] pour le BTA Stat mais la différence n'était pas statistiquement significative. Le modèle prédictif, incluant le test BTA, la cytologie, le temps depuis la dernière tumeur détectée et le traitement par la mitomycine ou le BCG durant les 3 derniers mois, avait une AUC-ROC de 0,85 par comparaison à 0,79 après exclusion du BTA-Stat (p=0,026). En revanche, l'exclusion de la cytologie n'avait pas d'impact sur les performances du modèle (AUC-ROC : 0,854 vs 0,839 ; p=0,344).

Commentaires du groupe de travail : Cette étude a l'avantage d'inclure des patients de manière consécutive, ce qui représente des données de « vraie vie ». Les urines ont été collectées à la 2ème miction urinaire du matin, au plus 7 jours avant la cystoscopie. Tous les examens (tests, cystoscopies) ont été réalisés en aveugle des résultats des autres examens antérieurs. Nous notons 7 données manquantes (244 inclus / 237 évalués) et l'hétérogénéité de la population (31 patients « primodiagnostic » et 206 patients « suivi ») (LOE A mais rétrogradé en LOE B car biais).

Conclusion :
Les 2 tests BTA TRAK™ (quantitatif) et BTA-STAT® (qualitatif) ont une meilleure sensibilité que celle de la cytologie mais une plus faible spécificité ; ils ne confèrent pas de valeur ajoutée à la cytologie (LOE B).

Au regard de leurs performances diagnostiques, ces 2 tests BTA-TRAK et BTA stat® ne permettent pas d'être utilisés dans le diagnostic initial et dans le suivi des cancers de la vessie (grade de la recommandation : LOE IIB).

6.10 URINARY NUCLEAR MATRIX PROTEIN (NMP22 BC® test kit) / quantitatif

Etudes retenues pour analyse : [Joung et al. 2013] [Jeong et al. 2012] [Shariat et al. 2011] [Smrkolj et al. 2011].

Données analytiques

Les premières urines du matin semblent le plus concentrées en NMP22 tel que rapporté dans une étude qui a comparé les valeurs de NMP22 dans les urines à différents moments de la journée [Joung et al. 2013]. Les données de 531 personnes asymptomatiques, qui ont eu une première valeur du test NMP22, issue des 1ères urines du matin, anormalement élevée (≥ 10 U/mL) et qui ont eu une 2nde mesure du test à un autre moment de la journée à 2 semaines d'intervalle sans aucune restriction diététique, ont été reprises rétrospectivement. Les résultats indiquent une normalisation de la valeur du NMP22 à la 2nde mesure chez 504 personnes (94,9%) alors que seulement 27 personnes (5,1%) avaient une valeur élevée du NMP22. La différence entre la 2nde et la 1ère mesure était significative (médiane 3,4 U/mL [0,1-57,6] vs 14,7 U/mL [10,0-144,0] ; p<0,0001).

Primodiagnostic

Les performances diagnostiques de 4 marqueurs urinaires dont le NMP22-ELISA ont été comparées dans une étude prospective incluant 250 patients (54 cancer de la vessie et 196 témoins : 47 sains, 59 avec hématurie, 22 avec inflammation/infection, 68 avec HBP) [Jeong et al. 2012]. En analyse multivariée incluant les 4 marqueurs (CYFRA 21-1, NMP22, UBC et FDP), le test NMP22 était la seule variable indépendante en termes de prédiction de cancer de la vessie mais à la limite de la significativité (OR=1,024 ; 95%IC [1,007-1,041] ; p=0,0056). Le test NMP22 permet de discriminer les patients avec un cancer de la vessie (n=54) des patients sains (n=45) (AUC-ROC : 0,91 ; p NS) et dans une moindre mesure de l'ensemble des autres patients (sains+infection+hématurie, n=196 ; AUC-ROC=0,89 ; p NS). L'association des 4 marqueurs ne confère pas de valeur ajoutée au test NMP22 considéré seul (AUC-ROC : 0,90 vs 0,89 ou 0,94 vs 0,91).

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude sur la validité clinique du test dans la discrimination des patients avec cancers de la vessie des patients sains (sans cancers) ou des autres patients (sans cancers, avec hématurie ou infection ou inflammation ou HBP). Toutefois, le contexte clinique n'est pas clair et ne permet de statuer sur la validité du test dans le primodiagnostic ou dans le suivi. Le diagnostic du cancer était confirmé à l'histologie ; le délai médian entre la collecte des urines et le diagnostic du cancer de la vessie était de 7,0 jours [3,0-14,3]. Deux valeurs seuils optimales du test NMP22 ont été définies (11,8 U/mg pour la discrimination entre le cancer la vessie vs autres : sains, hématurie, infection, ... et 12,3 U/mg pour la discrimination entre le cancer vs patients sains. Nous notons le faible effectif de patients et la sur représentativité des tumeurs superficielles (pTa+pT1 :44 patients/54 patients avec cancer de la vessie) (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

Suivi

La cytologie ainsi que les marqueurs urinaires NMP22 BC® et NMP22® BladderChek® ne pourraient pas se substituer à la cystoscopie dans le diagnostic des cancers de la vessie. En

effet, dans une étude de 108 patients, en termes de prédiction d'une histologie maligne, la sensibilité et la spécificité étaient de 45,2% et de 75,0% pour le test NMP22 BC® (seuil 7,5 kU/L), de 17,7% et de 100% pour le test NMP22® BladderChek® et de 37,0% et de 100% pour la cytologie urinaire [Smrkolj et al. 2011]. En termes de prédiction de résultats positifs ou suspects à la cystoscopie, la sensibilité et la spécificité étaient de 40,4% et de 72,1% pour le test NMP22 BC® (seuil 7,5 kU/L), de 14,8% et de 93,8% pour le test NMP22® BladderChek® et de 26,8% et de 98,1% pour la cytologie urinaire. En termes de détection des tumeurs de bas grade, la sensibilité du test NMP22 BC® l'emportait sur celle du test NMP22® BladderChek® et de la cytologie urinaire notamment en termes de détection des tumeurs PUNLMP[41] (50%) ; ceci n'était pas le cas pour les tumeurs de haut grade ni pour les stades faible ou élevé.

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective mais de faible effectif avec des données manquantes (NMP22 BC® : 108 patients ; NMP22® BladderChek® Test : 75 échantillons avant la résection ou durant le suivi ; cytologie : 94 patients). Au total, les résultats des 3 tests urinaires étaient disponibles chez 61 patients et des résultats histologiques chez 39 patients (31 tumeurs malignes et 8 bénignes). Les critères d'exclusion sont pertinents permettant d'éliminer les facteurs confondants (infection, tumeur des voies urinaires supérieures, chimiothérapie ou immunothérapies ou autre traitement impactant le dosage du NMP22, …). Les urines ont été collectées à la miction. La cystoscopie a été réalisée au plus tard 30 min après la collecte des urines (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

Dans une autre étude, le test semble pouvoir épargner aux patients des cystoscopies qui s'avèreraient négatives. En effet, le bénéfice clinique du test NMP22 BC® a été évalué dans le suivi des TVNIM malgré une cytologie négative [Shariat et al. 2011]. Après cystoscopie de suivi, un cancer de la vessie a été détecté chez 26% des patients. Le test NMP22 BC® était significativement associé à la récidive et à la progression ($p<0,001$ pour les deux). Le bénéfice clinique du test a été estimé selon la méthode d'analyses de courbes de décision (DCA). Ainsi, sur la base d'un seuil fixé à partir duquel le clinicien ou le patient choisirait la cystoscopie, le bénéfice clinique du test est calculé en ajoutant le nombre total de « vrais positifs » et en soustrayant le nombre total de « faux positifs ». Selon cette méthode, l'utilisation du test dans un algorithme incluant l'âge et le genre était associée à une meilleure performance que celle de la stratégie « cystoscopie pour tous les patients avec une probabilité de détection d'une récidive >8% » ou de la stratégie « cystoscopie pour tous les patients avec une probabilité de détection d'une progression >3% ». Si la cystocopie était réalisée uniquement chez les patients avec un risque ≥15% selon l'algorithme, le test permettrait d'éviter 229 examens au prix de manquer 25 récidives par 1000 patients avec une cytologie négative.

Commentaires du groupe de travail : Cette étude a l'avantage d'inclure un large effectif mais présente un biais de sélection puisque seuls les 2222 patients avec une cytologie négative étaient analysés sur les 2739 patients inclus avec une histoire de TVNIM (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

[41] Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential

6.11 URINARY NUCLEAR MATRIX PROTEIN (NMP22® BladderChek® test) / qualitatif

Etudes retenues pour analyse : [Pichler et al. 2017] [Bell et al. 2016] [Onal et al. 2015] [Lotan et al. 2014] [Al-Maghrebi et al. 2012] [Coskuner et al. 2012] [Hosseini et al. 2012] [Barbieri et al. 2012] [Terrell et al. 2011] [Hwang et al. 2011] [Arora et al. 2010]

Retrouvés dans la littérature grise : [Dogan et al. 2013]

Primodiagnostic

Dans une cohorte prospective de patients présentant une hématurie micro ou macroscopique, la précision diagnostique du nomogramme incluant des critères cliniques et des biomarqueurs urinaires (cytologie, NMP22 BladderCheck) était de 80,2%. Le diagnostic de tumeur de vessie était associé à l'âge > 65 ans, le sexe masculin, l'origine caucasienne, la présence d'une hématurie macroscopique, le test NMP22 positif et la cytologie positive [Lotan et al. 2014].
Il s'agit de la validation externe sur une cohorte prospective d'un nomogramme précédemment défini, intégrant des données cliniques et des biomarqueurs urinaires (cytologie, NMP22). Ce nomogramme permet effectivement de définir un risque individuel de tumeur de vessie qui peut permettre de prioriser les explorations. Cependant, les résultats reposent sur un petit nombre d'événements (23/381) (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

L'efficacité du test NMP22® BladderChek® dans le diagnostic et dans le suivi des cancers de la vessie a été évaluée dans une étude prospective [Dogan et al. 2013]. Les mesures du test et celles de la cytologie urinaire ont été effectuées sur des urines collectées à la miction avant la cystocopie. Dans le diagnostic initial, la sensibilité du test NMP22 BladderChek® était supérieure à celle de la cytologie. L'association des deux, entraîne une légère augmentation de la sensibilité de détection.

	Se	Sp	VPP	VPN	LR+	LR-
Diagnostic initial n=87)						
NMP22	70%	80%	68%	81%	3,42	0,38
cytologie	27%	96%	82%	68%	7,36	0,76
NMP22+cytologie	73%	78%	67%	82%	3,27	0,35
Suivi (n=49)						
NMP22	33%	76%	31%	78%	1,37	0,88
cytologie	25%	97%	75%	80%	9,25	0,77
NMP22+cytologie	42%	76%	36%	80%	1,71	0,77
Diagnostic initial + Suivi (n=136)						
NMP22	60%	78%	57%	80%	2,73	0,51
cytologie	35%	97%	80%	80%	10,71	0,67
NMP22+cytologie	64%	77%	57%	81%	2,76	0,47

Commentaires du groupe de travail : 136 inclus / 87 évalués dans le groupe diagnosctic et 49 avec cancer de la vessie évalués dans le groupe "suivi". Il n'est pas clair si'il s'agit du test NMP22 qualitatif ou quantitatif. L'étude est prospective mais l'effectif est faible. Le moment de la collecte des urines et le délai par rapport à la cystoscopie ne sont pas précisés. Les résultats de l'association du NMP22 avec la cytologie sont à considérer avec prudence car ils s'appuient sur une population hétérogène (diagnostic + suivi) (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

Ces résultats n'étaient pas concondants avec ceux qui ont été rapportés dans une évaluation de patients inclus dans un registre. Le test NMP22® BladderChek® a été comparé à la cytologie chez 1021 patients parmi lesquels 424 dans le cadre d'un diagnostic initial (avec hématurie) et 597 suivis pour une histoire de cancer urothélial [Hwang et al. 2011]. Dans un contexte de diagnostic initial, la sensibilité du test était similaire à celle de la cytologie. On observe une amélioration de la détection lorsque les 2 examens étaient associés aussi bien dans le diagnostic initial que dans le suivi.

Commentaires du groupe de travail : La population était hétérogène (diagnostic initial et suivi). Parmi les cancers détectés sont comptabilisés tous les cancers urothéliaux (131/1021 patients dont 125 cancers de la vessie). Un nombre important de faux positifs détectés par le test NMP22 (29/71). Le stade et le grade de la tumeur étaient disponibles chez 107 patients sur les 131 cas de cancers urothéliaux détectés. Les urines étaient collectées à la miction pour les mesures du test et par lavages lors des cystoscopies pour les mesures cytologiques. La non concordance entre les études peut être justifiée par les différents seuils employés pour évaluer la positivité du test NMP22 (LOE C).

	Se	Sp	VPP	VPN
Diagnostic initial (n=424)				
NMP22	40,58%	96,34%	-	-
cytologie	40,58%	99,72%	-	-
NMP22+cytologie	57,97%	96,06%	-	-
Suivi (n=597)				
NMP22	22,58%	97,94%	-	-
cytologie	35,48%	97,20%	-	-
NMP22+cytologie	46,77%	95,70%	-	-
Diagnostic initial + suivi (n=1021)				
NMP22	32,06%	96,74%	59,20%	88,50%
cytologie	38,17%	97,64%	70,40%	90,00%
NMP22+cytologie	52,67%	94,94%	60,50%	89,50%

Le test NMP22® BladderChek® semble pouvoir épargner aux patients à risque de cancer de la vessie des cystoscopies qui s'avèreraient négatives [Barbieri et al. 2012]. Parmi 1331 patients inclus dans une étude prospective, 1303 patients ont été analysés ; un cancer de la vessie a été détecté chez 5,5% des patients (n=72). En analyse multivariée incluant le modèle de base (âge, genre, origine ethnique, statut tabagique, hématurie) et la cytologie, le test NMP22 BC® était significativement indépendant ; il présente une valeur ajoutée par rapport au modèle de base associé ou non à la cytologie :

- modèle de base vs modèle de base + cytologie : AUC-ROC 70,2% vs 75,9% ; p=0,002
- modèle de base vs modèle de base +NMP22 : AUC-ROC 70,2% vs 78,4% ; p=0,001)
- modèle de base+NMP22 vs modèle de base + cytologie + NMP22 : AUC-ROC 78,4% vs 80,1% ; p=0,034)

Le bénéfice clinique du test a été estimé selon la méthode d'analyses de courbes de décision (DCA) [Vickers 2008] [Vickers and Elkin 2006]. Ainsi, sur la base d'un seuil fixé à partir duquel le clinicien ou le patient choisirait la cystoscopie, le bénéfice clinique du test est calculé en ajoutant le nombre total de « vrais positifs » et en soustrayant le nombre total de « faux positifs » [Vickers et al. 2016]. Selon cette méthode, l'utilisation du test dans un algorithme

incluant le modèle de base et la cytologie était associée à une meilleure performance que celle des autres stratégies (modèle de base seul ou associé à la cytologie) notamment lorsque les seuils de probabilité étaient élevés. A titre d'exemple, si la cystocopie était réalisée uniquement chez les patients avec un risque ≥5%, par comparaison aux autres stratégies, la stratégie incluant « modèle de base + cytologie + NMP22 » permettrait d'éviter le plus d'examens, soit 1004 cystoscopies au prix de manquer le même nombre de cancers, soit 21 cancers par 1303 patients [Barbieri et al. 2012].

Commentaires du groupe de travail : Cette étude utilise des données d'un essai prospectif multicentrique dédié à l'étude du biomarqueur [Grossman et al. 2005]. Elle a l'avantage d'inclure un large effectif. Les patients sont considérés positifs si au moins une tumeur est observée à la cystoscopie puis confirmation histologique. Nous notons 28 données manquantes (LOE B).

Lorsque la cystoscopie et le test NMP22® BladderChek sont tous les deux négatifs, peu de cancers de la vessie seraient manqués ; pour ces cas la cytologie n'aurait pas de valeur ajoutée, tel que rapporté dans une évaluation [Terrell et al. 2011] :

- de 2 bases de données prospectives multicentriques. Deux types de cohortes ont été considérés : primodiagnostic et suivi dont la cytologie a été mesurée dans un contexte de cystoscopie négative et d'un test NMP22® BladderChek négatif
- prospective monocentrique incluant 434 patients pour lesquels des cystoscopies, la cytologie urinaire et le test NMP22® BladderChek étaient conduits prospectivement.

Globalement, 6 cancers seraient manqués sur un total de 1790 patients inclus :

- dans la cohorte « primodiagnostic », 1331 patients étaient inclus parmi lesquels 1065 avaient une cystoscopie et un test NMP22® BladderChek négatifs ; 3 cancers étaient détectés (Ta, Tis et T1) ; la cytologie était atypique pour 1 cas et réactive pour 2 cas ;
- dans la cohorte « suivi », 668 patients étaient inclus parmi lesquels 437 avaient une cystoscopie et un test NMP22® BladderChek négatifs ; 2 cancers étaient détectés : 1 cas avec une cytologie dysplasique (Tis) et 1 cas avec une cytologie réactive (Ta) ;
- dans la cohorte prospective monocentrique, 434 patients étaient inclus parmi lesquels 288 avaient une cystoscopie et un test NMP22® BladderChek négatifs ; 1 cancer était détecté (Ta, avec une cytologie réactive).

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une analyse d'une base de données dans laquelle les patients était inclus prospectivement selon les SOP (LOE C). Les résultats ont été validés dans une étude prospective dédiée à l'évaluation du biomarqueur (LOE A). La cohorte issue de la base de données « primodiagnostic » incluait non seulement des patients avec une suspicion de cancer de la vessie (hématurie) mais aussi des patients sans symptômes à risque de cancer de la vessie. La cohorte prospective de 434 patients était hétérogène incluant à la fois des patients avec (n=203) et sans histoire (n=83) de cancer de la vessie (LOE B car biais).

Dans une étude de cas-témoins, le test NMP22® BladderChek a été comparé à la survivine et à la cytologie dans la détection des cancers de la vessie [Al-Maghrebi et al. 2012]. La survivine semble présenter les meilleures performances. La sensibilité du test NMP22® BladderChek était de 61,3% vs 40,0% pour la cytologie urinaire. La spécificité était la même pour les 3 tests (96% ; 95%IC [80,5-99,3]). Aucun des marqueurs n'était associé au stade ou au grade de la tumeur.

Commentaires du groupe de travail : Cette étude est discutable : faible effectif, population hétérogène (primodiagnostic et suivi) (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

Le test NMP22® BladderChek semble conférer une valeur ajoutée à la cytologie urinaire notamment pour la détection des tumeurs de faible grade dont la cytologie serait atypique ou équivoque, tel que suggéré dans une étude incluant 53 patients consécutifs [Arora et al. 2010]. En effet, sur les 14 cas avec cytologie équivoque, 10 étaient positifs à l'histologie dont 9 cas avaient leur test NMP22 positif et la grande majorité (8/9 cas) de faible grade. Sur la population globale (53 patients), le test semble plus performant (cytologie vs NMP22) :

- Se : 65,8% vs 79%
- Sp : 100% vs 80%

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude observationnelle avec un faible effectif (53 patients) et un nombre important de patients qui avaient des infections urinaires chroniques (14/53) (LOE B rétrogradé en LOE C car biais).

Suivi

Performances globales

La sensibilité du test NMP22® BladderChek® dans le suivi des cancers de la vessie était supérieure à celle de la cytologie urinaire, tel que rapporté dans une étude prospective [Dogan et al. 2013].

	Se	Sp	VPP	VPN	LR+	LR-
NMP22	33%	76%	31%	78%	1,37	0,88
cytologie	25%	97%	75%	80%	9,25	0,77
NMP22+cytologie	42%	76%	36%	80%	1,71	0,77

Ces résultats n'étaient pas concondants avec ceux qui ont été rapportés dans une évaluation de patients inclus dans un registre [Hwang et al. 2011].

	Se	Sp	VPP	VPN
NMP22	22,58%	97,94%	-	-
cytologie	35,48%	97,20%	-	-
NMP22+cytologie	46,77%	95,70%	-	-

Le test NMP22® BladderChek®, par comparaison à la cytologie, présente une meilleure sensibilité de détection de la récidive (78,8% vs 44,2% ; p=0,001) mais une plus faible spécificité (69,6% vs 83,7% ; p=0,019), tel que suggéré dans une étude prospective incluant 320 patients suivis pour leur TVNIM [Hosseini et al. 2012]. La sensibilité du test était surtout prononcée pour les faible risque et les risque intermédiaire, 66,7% vs 0% ; p=0,00 et 85,0% vs 40,0% ; p=0,022, respectivement. L'association du test NMP22 à la cystoscopie présente la meilleure sensibilité de détection (98,1%) par comparaison à la stratégie « NMP22+cytologie » (88,5%) et à « cytologie+cystoscopie » (94,2%).

Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude prospective de 320 patients, le test était réalisé en aveugle des résultats de la cytologie et de la cystoscopie. Les patients sont considérés positifs si au moins une tumeur est observée à la cystoscopie puis confirmation histologique (LOE A).

Le test NMP22® BladderChek® en association avec la cytologie urinaire semble avoir une place dans le suivi des cancers de la vessie tel que rapporté dans une étude prospective comparant 48 patients avec une histoire de cancer de la vessie à 15 témoins [Onal et al. 2015]. La sensibilité du test était supérieure à celle de la cytologie (85,4% vs 62,5%) alors que la

spécificité était plus faible (76,5% vs 87,5%). Le test était plus performant en termes de détection des bas grade (Se : 82,6% vs 54,5% ; VPN : 65% vs 44,4%) alors que la sensibilité de détection des haut grade par la cytologie était de 100%. En cas de cytologie atypique, l'association du test à la cytologie entraîne une amélioration de la sensibilité de l'ordre de 98%. Un seuil optimal du test de 6,4 U/mL a été déterminé.

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective de cas témoins mais les 2 bras n'ont pas été appariés en termes de caractéristiques clinico-pathologiques. L'effectif est faible. Le délai entre la collecte des urines et la cystoscopie n'est pas précisé ni le moment de la collecte des urines (1ères urines du matin ou non). Parmi les 48 cas de cancer, 23 sont de bas grade et 25 de haut grade mais il n'est pas fait de distinction entre les TVNIM et les TVIM (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

Les performances de la cytologie urinaire mesurée sur des urines collectées à la miction ont été comparées à celles de la cytologie mesurée sur des urines collectées après lavages ainsi qu'au test NMP22® BladderChek® [Pichler et al. 2017]. Durant le suivi, 31 récidives ont été enregistrées. Le test NMP22 ne semble pas présenter de meilleures performances diagnostiques par comparaison à la cytologie mesurée sur urines collectées à la miction et la cytologie mesurée sur urines collectées par lavages :

- Se : 12,9%,vs 25,8% vs 32,3% ;
- Sp : 100% vs 100% vs 100% ;
- VPP : 100% vs 100% vs 100% ;
- VPN : 61,9% vs 65,2% vs 67,7% ;
- AUC-ROC : 0,56 ; 95%IC [0,43-0,70] ; p=0,344 vs 0,63 ; 95%IC [0,49-0,76] ; p=0,060 vs 0,66 ; 95%IC [0,53-0,79] ; p=0,018.

L'association du test NMP22 à la cytologie qu'elle ait été mesurée sur des urines collectées à la miction ou sur des urines collectées par lavages permet d'améliorer légèrement la performance du diagnostic par comparaison à chacun des 2 tests considérés seuls : AUC-ROC : 0,66 ; 95%IC [0,53-0,79] ; p=0,018 et AUC-ROC=0,69 ; 95%IC [0,56-0,82] ; p=0,005.

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective incluant 75 patients suivis pour leur TVNIM. L'effectif est faible mais la poulation est homogène (uniquement TVNIM suivis). Le délai entre la collecte des urines et la cystoscopie n'est pas précisé ni la méthode de collecte des urines pour les mesures du test NMP22 (miction ou lavages) (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

Le test NMP22® BladderChek® aurait des performances dans le suivi des TVNIM de haut grade, tel que rapporté dans une étude rétrospective incluant 122 patients avec des TVNIM à cellules transitionnelles (pTa-pT1, faible ou haut grade) [Coskuner et al. 2012]. Sur un total de 145 cystoscopies (95 patients), 127 cystoscopies étaient négatives parmi lesquels le test était positif chez seulement 2 cas (1,57% de faux positifs). En revanche, parmi 18 cystoscopies positives, le test était :

- négatif dans 10 cas (55,6% de faux négatifs) dont 8/10 étaient de faible grade (tous de stade Ta) et 2/10 de haut grade (T1, Ta) ;
- positif dans 8 cas, tous de haut grade (6 cas T1, 2 cas Ta).

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle de faible effectif. Sur 122 patients initialement inclus, les résultats de suivi par cystoscopies et par le test NMP22® BladderChek® étaient disponibles chez 95 patients (145 [1-5] cystoscopies). Les résultats sont difficilement interprétables puisqu'ils sont rapportés à l'échelle de nombre

d'examens pour les cystocopies et à l'échelle de nombre de patients pour le test NMP22. Nous notons l'absence de confirmation à la cytologie urinaire ou à l'histologie (LOE D).

Le test NMP 22 qualitatif aurait une valeur pronostique. En effet, en analyse multivariée, il était associé au risque de récidive ou de progression, après ajustement sur les instillations endovésicales, le stade (TVNIM vs TVIM), le grade, la multifocalité, la présence de CIS, le sexe, l'invasion lymphovasculaire [Bell et al. 2016]. Parmi les biomarqueurs évalués (ImmunoCyt, BTA stat, bandelette urinaire, NMP22 qualitatif), aucun marqueur n'était associé à la survie sans récidive, ni à la survie sans progression en analyse univariée.
Il s'agit d'une étude prospective monocentrique, évaluant le rôle pronostique de plusieurs biomarqueurs avant RTUV. Les différents marqueurs étaient positifs dans environ de 50% des cas. 22% des patients présentaient une TVIM. Après un suivi médian de 48 mois, 54 patients ont récidivé et 26 ont progressé. Le nombre d'événements est donc très faible pour les analyses. De plus un résultat positif en analyse multivariée qui n'est pas retrouvé en analyse univariée pose question (LOE B rétrogradé en LOE C car biais).

Performances par stade/grade de la tumeur

L'efficacité du test NMP22® BladderChek® dans le diagnostic et dans le suivi des cancers de la vessie a été évaluée dans une étude prospective [Dogan et al. 2013]. Toutes populations confondues (primodiagnostic et suivi), la sensibilité du test semble augmentée avec le stade (Ta :33%, T1 : 65%, T2 : 100%) et le grade de la tumeur (G1 : 50%, G2 : 53%, G3 : 77%).

Ces résultats n'étaient pas concondants avec ceux qui ont été rapportés dans une évaluation de patients inclus dans un registre. Le test NMP22® BladderChek® a été comparé à la cytologie chez 1021 patients parmi lesquels 424 dans le cadre d'un diagnostic initial (avec hématurie) et 597 suivis pour une histoire de cancer urothélial [Hwang et al. 2011]. En effet, le test NMP22 BladderChek® était plus performant que la cytologie uniquement en termes de détection des bas grade (Se : 22,6% s 13,2%) alors que ceci était plutôt le cas pour les haut grade d'après les autres études [Dogan et al. 2013]. A noter que ces résultats s'appuyaient sur une population mixte (détection initiale et détection d'une récidive).

Le test NMP22® BladderChek semble conférer une valeur ajoutée à la cytologie urinaire notamment pour la détection des tumeurs de faible grade dont la cytologie serait atypique ou équivoque, tel que suggéré dans une étude incluant 53 patients consécutifs [Arora et al. 2010]. En effet, sur les 14 cas avec cytologie équivoque, 10 étaient positifs à l'histologie dont 9 cas avaient leur test NMP22 positif et la grande majorité (8/9 cas) de faible grade. Sur la population globale (53 patients), le test semble plus performant notamment pour la détection des bas grade (cytologie vs NMP22) :

- Se bas grade : 14/25 (56%) vs 18/25 (72%) ;
- Se haut grade : 11/13 (84%) vs 12/13 (92%).

Conclusion :

Peu d'études récentes évaluant ces tests ont été identifiées.

Dans le suivi, NMP22® BladderChek® a une bonne performance pour les TVNIM de bas grade et pourrait présenter une utilité clinique en association à la cytologie urinaire (LOE B).

Le test NMP22® BladderChek a une valeur pronostique indépendante en termes de récidive ou de progression (LOE C).

Globalement, ces tests NMP22 BC® et NMP22® BladderChek® sont moins performants que la cytologie pour la détection des tumeurs de haut grade (LOE B). Ils ne pourraient pas se substituer à la cytologie ni à la cystoscopie dans le diagnostic initial et dans le suivi des cancers de la vessie (grade de la recommandation : LOE IIB).

6.12 ImmunoCyt™ / uCyt1+™

Etudes retenues pour analyse : [Yang et al. 2014] [Odisho et al. 2013] [Comploj et al. 2013] [Deininger et al. 2018].

En cas de cytologie équivoque, le test ImmunoCyt permettrait de discriminer entre les patients avec cancer et les patients sans cancer de la vessie, et ce aussi bien chez les patients suivis pour une histoire de cancer de la vessie que chez les patients sans antécédent. Il pourrait prédire une cystoscopie négative notamment en cas de primodiagnostic ou du suivi des bas grade. En effet, dans une étude rétrospective de 324 patients (506 échantillons), en cas d'antécédent de cancer de la vessie et d'une cytologie équivoque, la sensibilité du test ImmunoCyt était de 73%, la spécificité de 49% et la VPN de 80% [Odisho et al. 2013]. Ces performances du test étaient surtout élevées chez les patients avec une histoire de cancer de bas grade par comparaison aux haut grade (Se : 75% vs 74%, Sp : 50% vs 44%, VPN : 82% vs 79%). Chez les patients sans antécédent de cancer de la vessie, le test avait les meilleures performances diagnostiques (Se : 85%, Sp : 59%, VPN : 94%).
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude rétrospective dans laquelle le test ImmunoCyt était mesuré dans l'établissement en cas de cytologie équivoque. Parmi 506 échantillons évalués : 394 étaient pour des patients avec une histoire de cancer de la vessie (78% dont 40% bas grade, 56% haut grade ou Cis), 102 sans histoire et 10 échantillons dont l'histoire des patients n'était pas connue. Parmi les 324 patients inclus (certains ayant eu des analyses répétées par le test), 6,4% n'avaient pas une cellularité ou un volume adéquats pour la réalisation du test ImmunoCyt. La cystoscopie, moins pertinente que l'histologie, a été utilisée comme référence. La cystoscopie était réalisée à distance de 90 jours du test, avec un risque de développement des cancers de l'intervalle (LOE D).

Il est admis que le seuil de positivité du test Cyt+ est dicté par la présence, dans un échantillon d'urine contenant plus de 500 cellules, d'au moins une cellule marquée par fluorescence verte ou rouge avec plus 50% de granulation cytoplasmique. Cependant, des variabilités dans le marquage des cellules sont souvent observées. Afin d'y remédier, la précision de plusieurs algorithmes d'interprétation en fonction du seuil (nombre de cellules marquées : ≥1, ≥3, ≥5), de la pertinence des cellules marquées « borderline » (BLC) (<50% de la surface cellulaire marquée) voire celle des cellules très peu marquées (<10% de la surface cellulaire marquée, SCL) et enfin en fonction de la morphologie du marquage (fluorescence verte vs rouge) a été évaluée [Deininger et al. 2018]. Ajouter les BLC avec un cut-off ≥3 cellules augmentent l'AUC à 0,70 pour la fluorescence verte et 0,77 pour la fluorescence rouge. En revanche, ajouter les SCL (subliminal cells) réduit l'AUC (0,62 et 0,73 respectivement). Prendre en compte les cellules borderline (<50% de la surface prenant la fluorescence) améliore la performance du test.
Lorsque la définition de positivité standard a été considérée, le test était positif dans 139 cas (31,3%) parmi lesquels 59 cas (42,4%) confirmés à l'histologie. Parmi les 305 autres cas qui étaient détectés négatifs, seuls 9 cas (3,0%) étaient positifs à l'histologie (considérés donc manqués par le test). La sensibilité du test était de 86,8%, sa spécificité de 78,7%. Parmi les différents algorithmes d'interprétation de la positivité du test, celui considérant « les cellules normalement marquées à la fluorescence rouge ainsi que les cellules borderline pour un seuil ≥3 cellules marquées » présentait la meilleure précision diagnostique (AUC-ROC : 0,772 – Se : 51,5%, Sp : 93,1%, VPP : 57,4%, VPN : 91,4%). La précision de cet algorithme ne semble pas altérée par celle d'autres paramètres tels que le tabagisme, le type d'hématurie

(micro/macro), la modalité de collecte des urines, l'infection urinaire, les pathologies de la prostate ou le genre masculin.
Commentaires du groupe de travail : Cette étude monocentrique rétrospective avait pour but de redéfinir les critères de positivité du test uCyt+. Elle a l'avantage d'évaluer pour la première fois la pertinence de différents seuils d'interprétation du test. En revanche, l'analyse reste soumise aux variations d'interprétation inter-observateurs. De plus, l'analyse de la fluorescence a séparé les marqueurs de fluorescence vert et rouge, alors qu'en pratique, ils peuvent être présents dans un même échantillon (LOE B).

Le test uCyt+ semble plus performant que la cytologie ; il pourrait conférer une valeur ajoutée à cette dernière dans le diagnostic et le suivi du cancer urothélial des voies supérieures :

- Se (cytologie vs uCyt vs cytologie+uCyt) : 34,5% vs 68,1% vs 72,8% ;
- Se (cytologie vs uCyt vs cytologie+uCyt) : grade 1 : 8% vs 57% vs 59% ; grade 2 : 36% vs 75% vs 77% ; grade 3 : 73% vs 79% vs 90% ;
- Se (cytologie vs uCyt vs cytologie+uCyt) : pTis : 79% vs 85% vs 93% ; pTa : 19% vs 63% vs 65% ; pT1 : 63% vs 80% vs 88% ; ≥pT2 : 71% vs 68% vs 88% ;
- Sp (cytologie vs uCyt vs cytologie+uCyt) : 97,9% vs 72,3% vs 71,9%.

Dans cette étude, 7422 analyses du test uCyt+/ImmunoCyt (2217 patients inclus sur 9 ans) ont été évaluées dans le diagnostic et le suivi de patients avec un cancer urothélial [Comploj et al. 2013]. Sur les 1156 biopsies réalisées, 728 échantillons (578 patients) (63%) avaient un cancer urothélial confirmé à l'histologie dont 715 avec un cancer de la vessie (98,2%).
Commentaires du groupe de travail : La durée d'inclusion est relativement longue (9 ans) avec un risque d'hétérogénéité dans la classification histologique et dans la prise en charge des patients. La population comprend à la fois des patients avec suspicion de cancer et des patients suivis pour leur cancer urothélial (pas uniquement le cancer de la vessie). La majorité des patients (70%) était suivie pour leur cancer à faible risque. Les 30% restants étaient évalués car à haut risque de cancer (histoire de cancer de vessie, tabagisme, hématurie persistante ou facteurs de risque environnementaux). La cytologie et l'histologie ont été réalisées par 2 opérateurs qui n'avaient pas connaissance des résultats de l'autre. Sur les 7422 échantillons, 347 étaient inexploitables (80 cytologies, 267 uCyt+) (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

Une méta-analyse sur 15 études publiées rapporte une meilleure sensibilité du test mais une plus faible spécificité par comparaison à la cytologie (Se : 75% ; 95%IC [73-77] vs 45% ; 95%IC [43-48] ; Sp : 73% ; 95%IC [72-74] vs 97% ; 95%IC [96-97]) et une plus faible valeur diagnostique discriminante (OR : 10,97 ; 95%IC [7,53-15,99] vs 16,40 ; 95%IC [10,57-25,46] et AUC-ROC : 0,8344 vs 0,8534) [Yang et al. 2014]. La sensibilité de détection par ImmunoCyt ou par la cytologie augmente avec le grade et le stade. L'association des deux permet d'améliorer la précision du diagnostic (Se : 82% ; 95%IC [80-83] ; Sp : 71% ; 95%IC [70-72] et OR : 14,98 ; 95%IC [9,34-24,03]).
Commentaires du groupe de travail : Dans cette méta-analyse, il est peu probable que des études aient été oubliées puisque 5 bases de données ont été recherchées. Les critères utilisés pour sélectionner les études ont été les suivants : la cystoscopie ou les prélèvements cystoscopiques considérés comme l'examen de référence ; patients avec cancer confirmé ou non ; cytologie en comparateur. La qualité méthodologique des études est évaluée selon la grille QUADAS. La stabilité des résultats n'a pas été éprouvée par des analyses de sensibilité. Un biais de publication est possible puisque le funnel plot n'a pas été reporté. Les résultats ne permettent pas de distinguer entre le diagnostic initial et le suivi (LOE NA).

Conclusion :
L'association du test avec la cytologie permet d'améliorer la précision de détection dans le diagnostic initial ou dans le suivi (LOE B).

Le test ne permet pas de remplacer la cytologie ni la cystoscopie (grade de la recommandation : LOE IIB).

6.13 UROVYSION®

Etudes retenues pour analyse : [Kocsmar et al. 2020] [Nagai et al. 2019] [Lotan et al. 2019] [Kojima et al. 2018] [Liem et al. 2017] [Lavery et al. 2017] [Gopalakrishna et al. 2017] [Gomella et al. 2017] [Chen et al. 2017] [Zhou et al. 2016] [Glass et al. 2016] [Seideman et al. 2015] [Matsuyama et al. 2014] [Kim et al. 2014] [Ho et al. 2013] [Youssef et al. 2012] [Petrov et al. 2012] [Pajor et al. 2012] [Fernandez et al. 2012] [Panzeri et al. 2011] [Pajor et al. 2011] [Marganski et al. 2011] [Huysentruyt et al. 2011] [Galvan et al. 2011] [Maffezzini et al. 2010] [Fritsche et al. 2010] [Caraway et al. 2010]**.**

Veille : [Ikeda et al. 2020] [Iwata et al. 2021]

Données analytiques

L'analyse des études fait identifier les principales limites analytiques suivantes du test FISH : opérateur dépendant, absence de consensus sur le nombre de cellules à analyser, ni sur le seuil ni sur la lecture des lames ou l'interprétation du résultat.

Afin de remédier aux variabilités inter-opérateurs et intra-opérateurs et de réduire le temps relatif à la manipulation manuelle des lames, une étude a évalué la faisabilité de la lecture numérisée des lames par un microscope automatisé dédié au test FISH et approuvé par la FDA : « Ikoniscope – *onco*FISH bladder Test System ». Les performances de ce système ont été rapportées dans une étude rétrospective évaluant 3200 lames issues de patients avec ou sans histoire de cancer de la vessie [Marganski et al. 2011]. Sur une période d'évaluation de 7 mois, 96,3% (3081/3200) des lames ont pu être évaluées de manière automatique (durée moyenne de 31,7 minutes) via le système sans nécessité de recours à une relecture manuelle. Les 3,7% restants (119/3200 ; très faible cellularité), ont été revues par un opérateur sur une durée moyenne de 8,3 minutes.

Une autre équipe a mis au point un système automatisé du test FISH.

Tout d'abord, afin de réduire les biais liés au ciblage subjectif des cellules par lecture manuelle, l'équipe a évalué la faisabilité et la précision d'une méthode automatisée permettant de présélectionner de manière immuno-phénotypique des cellules urothéliales (cibles d'intérêt avec UroVysion) et par génotypage manuel consécutif par relocalisation automatisée [Pajor et al. 2011]. Un seuil a été déterminé. Les différentes performances ont été comparées à celles de l'évaluation manuelle. L'histologie, la cytologie, la cystoscopie et le test FISH avec les 2 approches manuelle (selon le fabricant) et automatisée (avec ciblage immuno-phénotypique par Cytokératine 7 puis UroVysion) ont été réalisés chez 42 patients avec une forte suspicion de cancer urothélial. Le test UroVysion avec ciblage phénotypique semble plus performant que la cytologie et l'UroVysion seul notamment pour la détection des TVNIM. En revanche, il n'y avait pas de différence entre les 3 techniques en termes de détection des TVIM. Par ailleurs, le ciblage génotypique (par CK7) permettait de discriminer les haut grade et les haut stade.

	cytologie	UroVysion (seul)	UroVysion avec ciblage
Spécificité	86%	86%	100%
Sensibilité	60%	80%	93%

Sensibilité (TVNIM)	48%	72%	91%
Précision analytique	-	95,5%	97,3%

Ensuite, la même équipe a évalué, sur un échantillon de 21 patients avec une forte suspicion de cancer de la vessie (cystoscopie), les performances de la station automatisée « Metafer4-Metacyte ». Il s'agit d'une plateforme permettant l'énumération des signaux par acquisition d'images et apprentissage permettant une analyse par système automatisé des lames hybridées par les sondes UroVysion [Pajor et al. 2012]. Le système identifiait les noyaux avec une sensibilité de 96,6% et une spécificité de 92,7%. La précision du signal était de 81,1%. La précision analytique[42] du système était comparable à celle de la technique manuelle (94,8% vs 97,9%). Il en était de même pour la précision diagnostique du système (71% vs 76%). La différence moyenne entre le taux de cellules positives détectées manuellement et celui des cellules positives détectées par l'analyse automatisée était de 3,20%±2,98% ; la corrélation entre les 2 méthodes d'analyse était forte (r=0,9455). Toutefois, la sensibilité de détection des bas grade et des haut stade par l'analyse automatisée était faible ; la précision de la classification augmentait avec le degré de polysomie.
Dans cette étude, un échantillon de lignées cellulaires humaines de cancer de la vessie comprenant des anomalies pouvant être détectées par UroVysion, a été employé comme témoin positif alors des leucocytes de patients sains ont été employées comme témoin négatif.

Le cancer de la vessie semble s'accompagner notamment de 2 voies alternatives caractérisées par la perte du chromosome 9 et par le gain d'un chromosome 7 mais aussi par des altérations du nombre de copies. Afin de confirmer ce mécanisme, le test UroVysion a été réalisé, chez 22 patients avec TCC de la vessie, sur 2 formes de matériel issu de la même tumeur : noyaux interphasiques fraichement isolés et tissus fixés sur paraffine [Panzeri et al. 2011]. Aucune différence significative n'a été démontrée.

Par ailleurs, à l'échelle génomique, le test UroVysion a été testé chez 10 autres patients ; les 2 techniques, détection globale du génome par « microarray CGH[43] » (puces ADN) sur tissu biopsique et les profils de chromosome ciblés du test UroVysion sur urines fraichement collectées, ont été comparés afin de vérifier si ce dernier était suffisamment sensible pour identifier des aneuploïdies spécifiques et des altérations non aléatoires de nombre de copies dans les cellules tumorales transitionnelles de la vessie [Panzeri et al. 2011]. Les résultats suggèrent une complémentarité de ces 2 techniques ; la première permettant de détecter des anomalies à l'échelle génomique, et ce pour tous les chromosomes alors que la seconde permettait de maintenir des données individuelles à l'échelle d'une cellule malgré le fait qu'elle ne cible que quelques régions du génome.

Le test UroVysion s'appuie sur la caractérisation d'une aneuploïdie au niveau des chromosomes 3, 7 et 17 et par une délétion au niveau du locus 9p21. Il a été suggéré que l'exclusion de cette dernière caractéristique (délétion 9p21) entraîne une amélioration de la spécificité et de la VPP du test (Se : 89,2% vs 84,6% ; Sp : 83,4% vs 96,4% ; VPP : 47,1% vs 75,9% et VPN : 97,9% vs 97,9%) [Ho et al. 2013].
Commentaires du groupe de travail : Cette étude rétrospective inclut 260 patients avec ou sans histoire de cancer urothélial de différentes origines ethniques. Nous notons le taux

[42] Vrais positifs + vrais négatifs / nombre total de cellules analysées
[43] Comparative genomic hybridization

relativement élevé de tests FISH positifs (70/260) avec 37 faux positifs. Le délai depuis le test FISH à la confirmation par biopsie n'est pas précisé.

Exclure la tétrasomie (produit naturel de la division cellulaire) de l'interprétation du test UroVysion FISH diminue le seuil optimal de cellules de 8,5 à 4,5, améliore la spécificité de 59,2% à 78,9% mais diminue la sensibilité de 78,9% à 65,9%. L'ajout de la cyto-morphologie (TARGET-FISH) permet de séparer les cellules tétrasomiques par morphologie et de pas manquer les rares tumeurs tétrasomiques (Se=63,4% Spe=93,7%) [Zhou et al. 2016].
Cette étude rétrospective anatomopathologique évalue le rôle de la tétrasomie pour la détection des tumeurs urothéliales par FISH. Même en l'excluant de la définition de la polysomie et en utilisant la cyto-morphologie par TARGET-FISH, la sensibilité du test reste limitée.

Une synthèse méthodique [Mowatt et al. 2010] résume les différents seuils qui ont été employés dans les études évaluant les performances diagnostiques du test UroVysion (cf. Figure 47).

FIGURE 47 : LES DIFFERENTS SEUILS EMPLOYES DANS LES ETUDES EVALUANT LE TEST UROVYSION [MOWATT ET AL. 2010]

Study	Cut-off
Daniely 2007[94]	Minimum of four cells with gains of two or more chromosomes, or 12 or more cells with homozygous loss of the 9p21 locus
Friedrich 2003[95]	If 20% of the cells had a gain of two or more chromosomes (3, 7 or 17), or 40% of the cells had a gain of one chromosome or 40% loss of 9p21 locus
Halling 2000[97]	Five or more cells with polysomy
Junker 2006[98]	Five or more cells showed gains of more than one chromosome (3, 7 or 17), or 10 or more cells showed gains of a single chromosome (3, 7 or 17), or 10 or more cells showed homozygous loss of the 9p21 locus
Kipp 2008[99]	Four or more cells had polysomic signal patterns (gain of two or more of the four chromosomes in an individual cell), 10 or more cells demonstrated tetrasomy (four signal patterns for all four probes), or >20% of the cells demonstrated 9p21 homozygous deletion (loss of the two 9p21 signals)
May 2007[107]	Gain of two or more chromosomes in five or more cells per slide, or in cases of isolated gains of chromosome 3, 7, or 17 when the proportion of cells with such a gain was 10% or more of at least 100 cells evaluated, or when there were 10 or more cells with 9p21 loss
Meiers 2007[100]	Chromosomal gain of two or more chromosomes (+3, +7, +17) in four or more cells, or deletion of 9p21 in 12 or more cells
Mian 2003[101]	Four or more aneusomic of 25 counted cells
Moonen 2007[102]	Four or more of the 25 morphologically abnormal cells showed gains of two or more chromosomes (3, 7 or 17), or 12 or more of the 25 cells had no 9p21 signals
Sarosdy 2002[108]	Aneuploidy of chromosomes 3, 7 and 17 or loss of the 9p21 locus
Sarosdy 2006[103]	Assay was performed according to product instructions [the UroVysion Bladder Cancer Kit (UroVysion Kit) is designed to detect aneuploidy for chromosomes 3, 7, 17, and loss of the 9p21 locus]
Skacel 2003[104]	Chromosomal gain of two or more chromosomes in five or more cells per slide, or in cases of isolated gain of chromosome 3, 7 or 17 when the number of cells with such gain was ≥ 10%, or when 9p21 loss was the only abnormality, 12 or more cells with such loss
Sokolova 2000[105]	Five or more cells with polysomy
Yoder 2007[106]	More than two chromosomal gains of chromosomes 3, 7 or 17 in at least four analysed cells, or homozygous 9p21 deletion in at least 12 analysed cells, or isolated trisomy of chromosome 3, 7, or 17 in at least 10% of analysed cells

Habituellement, le test FISH est réalisé sur une lame différente de celle qui a servi à la cytologie urinaire, ce qui représente un risque de manquer des cellules atypiques qui seraient

détectées sur la lame « cytologie » et non détectées par FISH car non présentes sur la deuxième lame. Afin de remédier à cela et donc de diminuer le nombre de faux négatifs, une étude rétrospective a été conduite chez 82 patients avec une cytologie équivoque avec la réalisation du test FISH sur la même lame qui a fait l'objet d'une cytologie urinaire ; l'étude a aussi utilisé un système de scoring du test différent de celui du fabricant[44] [Huysentruyt et al. 2011]. Les résultats suggèrent une amélioration de la sensibilité de détection du test UroVysion (de 68% selon les critères du fabricant « UV1 » à 81% selon les critères « UV2 » de l'étude avec une diminution de la spécificité de 2%). La meilleure sensibilité est obtenue lorsque la cystoscopie et les critères UV2 étaient associés (Se 100% ; Sp : 82%, VPP : 78% ; VPN : 100%). Dans le sous-groupe « suivi », la sensibilité du test FISH selon les critères UV2 était plus élevée que celle avec les critères UV1 (Se UV1 vs UV2 : 75% vs 88% ; Sp UV1 vs UV2 : 84% vs 81%). Il en était de même pour le sous-groupe « primodiagnostic » (Se UV1 vs UV2 : 60% vs 73% ; Sp UV1 vs UV2 : 84% vs 84%).

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude rétrospective incluant un faible effectif. Sur les 82 patients, 36 patients avaient leur évaluation histologique disponible. La population est hétérogène : patients sans histoire de cancer urothélial (n=34) et patients suivis pour cancer urothélial qui ont reçu des instillations de chimiothérapie ou de BCG (n=48 dont 45 avec cancer de la vessie). La cystoscopie est réalisée en même temps que la collecte des urines ou dans un délai de 3 mois. Les urines ont été collectées à la miction (n=63), par lavages (n=8), par dispositif vésical (n=7) ou urétéral (n=4). [Galvan et al. 2011] [Galvan et al. 2011] [Galvan et al. 2011]

Primodiagnostic

Les études ci-après sur le suivi évaluent une population hétérogène incluant aussi bien des patients en primodiagnostic que des patients suivis pour leur TVNIM ou leur TVIM.

Les résultats des études analysées ci-après sont récapitulés dans le Figure 49.

Chez les patients candidats à une RTUV pour tumeur de vessie, le test UroVysion FISH a une sensibilité de 70 à 100% qui augmente avec l'agressivité de la lésion. La détection de <40% de cellules anormales est associée à une absence d'infiltration du muscle par la lésion ou de G3 avec une précision de 90% [Petrov et al. 2012].

Il s'agit d'une étude prospective évaluant l'intérêt du test UroVysion FISH avant RTUV pour tumeur de vessie. La sensibilité est bonne mais il s'agit d'une population déjà diagnostiquée. L'analyse quantitative permet de prédire l'agressivité de la lésion. Cependant, l'intérêt clinique reste limité (LOE B).

Restadification

L'analyse de l'instabilité génomique permettrait d'affiner la classification du pronostic des cancers urothéliaux en termes de récidive ou de progression.

[44] The UV test result was considered to be positive if: (i) four or more cells out of a minimum of 25 morphologically abnormal cells demonstrated polysomy in two or more chromosomes (3, 7 and 17) in the same cell and⁄or if at least 12 morphologically abnormal cells demonstrated homozygous loss of 9p21 (UV1 criteria, according to Abbott Molecular); or (ii) at least one chromosomal gain (3, 7 or 17) was detected in four or more cells out of a minimum of 25 morphologically abnormal cells and⁄or if at least 12 morphologically abnormal cells demonstrated heterozygous or homozygous loss of 9p21 (UV2 criteria).

L'aneuploïdie des chromosomes 7 et 17 aurait une valeur pronostique chez les patients avec un cancer urothélial de bas grade. En effet, ce groupe de patients pourrait être scindé en 2 autres sous-groupes en fonction de la positivité ou non de ces 2 marqueurs, tel que suggéré dans une étude de 107 patients avec un cancer urothélial suivis sur une durée de 46,6 mois en moyenne [6-80] [Chen et al. 2017]. La positivité des sondes CSP 7 et 17 était significativement corrélée à l'âge (p=0,014), la taille tumorale (p=0,045), le stade T (p=0,005) et le nombre de tumeurs (p=0,007) mais n'était pas corrélée au genre (p=0,697). En revanche, la positivité des sondes CSP3 et GLPp16 n'était associée à aucun facteur de risque. En analyse multivariée, seuls les CSP7 et CSP17 étaient significatifs en termes de prédiction de la survie globale (HR=2,306 ; 95%IC [1,009-5,268] ; p=0,048), de la survie sans récidive (HR=2,890 ; 95%IC [1,654-5,051] ; p<0,001) et de la survie spécifique du cancer (HR=3,210 ; 95%IC [1,184-8,703] ; p=0,022). Ceci n'était pas le cas pour les CSP3 et GLPp16 (p>0,05).
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude rétrospective de faible effectif. Le seuil de positivité des CSP 7 ou 17 n'est pas défini. Le délai entre la collecte des urines et les cystoscopies de confirmation d'une récidive ou d'une progression n'est pas précisé/LOE D.

Suivi

Performances globales

Sur la base du nombre total de patients

La cystoscopie présenterait une faible sensibilité de détection notamment dans le suivi des patients qui ont été traités par BCG pour leur tumeur de haut grade et plus spécifiquement les CIS. L'inflammation qui résulte de l'instillation de BCG peut altérer la distinction entre les cellules malignes et les cellules non cancéreuses réactives.

Le test UroVysion aurait une place dans le suivi des patients avec une histoire de TVNIM de haut grade [Fritsche et al. 2010]. Par comparaison à l'association cytologie + cystoscopie, la sensibilité était augmentée (94% vs 78%) ; il en était de même pour la spécificité (93% vs 83%). Un total de 25 récidives a été confirmé à l'histologie parmi lesquels 16 CIS seuls ou concomitants (64%). Le test UroVysion semble présenter de meilleures performances diagnostiques par comparaison à la cystoscopie, la cytologie ou à l'association « cystoscopie+cytologie » (Se : 95% vs 68% vs 68% vs 78% ; Sp : 93% vs 89% CIS (n=16) que pour celle des récidives non CIS (n=9). En analyse multivariée, incluant la cystoscopie, la cytologie, l'association des deux et le test UroVysion, ce dernier présentait la meilleure valeur discriminante en termes de prédiction de détection des récidives (OR=112,6 ; 95%IC [22,5-562,2] ; p<0,01). Au bout de 5 mois de suivi, le test FISH a permis de détecter 89% de récidives de CIS malgré des cystoscopies négatives.
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective mais de faible effectif (25 patients). L'impact des instillations de BCG sur la cytologie urinaire n'a pas été considéré dans l'analyse multivariée. La durée du suivi est pertinente (27 mois en moyenne), 210 événements ont été notés (cystoscopies, cytologies et UroVysion) parmi lesquels 25 événements étaient manquants pour mesure non exploitable du test FISH. Les cystoscopies étaient réalisées par 2 urologues expérimentés. Les mesures du test FISH ont été effectuées en aveugle des données clinico-cytologiques et cystoscopiques. Les biopsies ont été prélevées pour toutes les cystoscopies (en fluorescence) et non pas uniquement en cas de

cystoscopie suspecte, ce qui permet d'éliminer un risque de manquer des cancers que la cystoscopie n'aurait pas révélés (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

Certains patients, avec des TVNIM à risque intermédiaire ou à haut risque sous traitement par BCG, récidivent. Le test FISH aurait une utilité pour distinguer au sein de cette population 2 sous-groupes de répondants et de non répondants au BCG, tel que rapporté dans une étude multicentrique [Liem et al. 2017]. Dans cette étude, chez 114 patients suivis pour leur cancer de vessie et traités par BCG, les urines ont été collectées prospectivement par lavage vésical à t0, à t1 (6 semaines après RTUV) et à t2 (avant BCG et à 3 mois après RTUV). Lorsque le test FISH était réalisé à t0 et à t1, aucune association de sa positivité avec la survenue d'une récidive après un suivi médian de 23 mois (p=0,79 et p=0,29, respectivement). En revanche, à t2 (sous BCG), la positivité du test FISH était significativement corrélée à la récidive (p=0,001). Ces patients avec FISH positif ont 4 à 4,6 fois plus de risque de développer une récidive par comparaison à ces mêmes patients avec FISH négatif. Le test était particulièrement performant à t2 par comparaison au t0 et t1 (Se : 59% vs 44% et 21% ; Sp : 84% vs 59% et 88% ; VPP : 56% vs 33% et 44% ; VPN : 85% vs 70% et 71%).
Commentaires du groupe de travail : *Il s'agit d'une analyse de patients inclus rétrospectivement mais dont les échantillons ont été inclus de manière prospective mais l'effectif est faible (n=114). Le seuil du fabricant a été employé. Il n'est pas précisé si la récidive est confirmée à l'histologie ou sur cystoscopie uniquement. Les patients ont été inclus entre 2008 et 2013 ; ils peuvent avoir reçu différents protocoles de traitement (LOE C).*

Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude qui valide l'association entre le test UroVysion positif et la récidive après BCG [Lotan et al. 2019]. Après un suivi de 9 mois, 37 récidives et 9 progressions ont été diagnostiquées. Le test UroVysion a été effectué avant le BCG, après la 6ème instillation (6 semaines) et à 3 mois. Un test positif était associé à une augmentation du risque de récidive (HR=2,59 ; 95%IC [1,42-4,73] initialement, HR=1,94 ; 95%IC [1,04-3,59] à 6 semaines et HR=3,22 ; 95%IC [1,65-6,27] à 3 mois). En cas de test négatif 3 fois de suite, 76% des patients n'avaient pas de récidive.
Commentaires du groupe de travail : *Dans cette étude prospective, le suivi reste cependant limité (9 mois). L'intérêt est principalement pronostique, sans modification des pratiques. A noter un nombre significatif de récidives malgré un test négatif à 3 reprises [Lotan et al. 2019] (LOE B rétrogradé en LOE C car biais).*

Le test FISH semble pouvoir se substituer à la cystoscopie dans le suivi des TVNIM. En effet, lorsque ces 2 examens ont été comparés dans une étude prospective de 223 patients (248 échantillons), aucune différence significative n'a été notée entre le test FISH et la cystoscopie (Se : 92,9% vs 82,1% ; Sp : 92,7% vs 89,7% ; VPP : 53,5% vs 63,4% ; VPN : 97,2% vs 98,9%) [Galvan et al. 2011]. Ceci n'était pas le cas lorsque le test FISH a été comparé à la cytologie (Se : 92,9% vs 14,3% ; p=0,000 ; Sp : 92,7% vs 99,5% ; p=0,001 ; VPP : 53,5% vs 80,0% ; VPN : 97,2% vs 88,9%). L'association du test FISH avec la cystoscopie entraîne une augmentation significative de la sensibilité (92,9% vs 100% ; p=0,004) et une diminution significative de la spécificité (92,7% vs 85,1% ; p=0,000). Lorsque les 2 examens (FISH et cystoscopie) étaient positifs, une récidive a été observée chez 21 / 222 cas (9,5%). Lorsque ces 2 examens étaient négatifs, aucune récidive n'a été notée chez 165 / 222 cas (74,3%). A noter que 9 cas (4,1%) avaient leur FISH positif malgré une cystoscopie négative et une absence de récidive au bout d'un suivi médian de 23,6 [12-31,2] mois. Le test FISH a permis

d'identifier toutes les tumeurs à l'exception d'un cancer papillaire et d'une tumeur pTa de grade 1. A noter que 3 cas de Cis, manqués par la cystoscopie, ont pu être détectés par le test FISH.
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective incluant 223 patients de manière consécutive (pas de critères d'exclusion), ce qui représente la « vraie vie ». Le test FISH a été réalisé en aveugle des données du patient (cytologie, cystoscopie et histologie). Parmi 248 échantillons, 24 étaient non exploitables pour le test FISH (9,7%). La positivité du test FISH adoptée dans l'étude était celle qui est définie par Haling[45] après modifications mineures (1- identification of ≥5 cells with polysomy (gains of ≥2 chromosomes in 1 nucleus); 2- >10 nuclei gaining a single chromosome; or 3- the presence of>50% of nuclei, with losses of 1 or both 9p21 signals). Cette étude a l'avantage d'évaluer un outcome "dur" (survenue d'une récidive) mais elle est limitée par le nombre d'événements (28 récidives). Le délai entre la collecte des urines et la cystoscopie n'est pas précisé (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

L'utilité clinique du test FISH et de la cytologie urinaire réside principalement dans leur bonne valeur prédictive négative ; toutefois, ces deux tests sont limités par leur taux relativement élevé de détection de faux positifs, tel que suggéré dans une étude rétrospective de 270 patients inclus dans une base de données et suivis après cystectomie radicale et dérivation urinaire [Fernandez et al. 2012]. Les résultats FISH et de la cytologie étaient disponibles pour 163 et 474 échantillons, respectivement. Après un suivi médian de 31 mois [2-202], 10 récidives (3,4%) des voies urinaires supérieures ont été observées (3,4%). Les performances des 2 tests étaient comparables avec notamment une très faible VPP qui augmente significativement lorsque les 2 tests étaient associés (42,9% vs 10,7% ; p=0,008).

	cytologie	FISH	Cytologie + FISH
Sensibilité	80,0%	85,7%	85,7%
Spécificité	85,6%	86,5%	88,9%
VPP	10,7%	23,1%	42,9%
VPN	99,5%	99,2%	98,5%

Commentaires du groupe de travail : Le nombre d'événements (10 récidives) et celui des tests disponibles pour les 10 récidives (8 pour la cytologie et 7 pour le FISH) sont relativement faibles ne permettant pas de conclure. Parmi les 270 patients inclus, 70% étaient de haut grade ou des Cis. Le caractère rétrospectif de l'étude induit un risque d'hétérogénéité dans la prise en charge et le suivi des patients (LOE C rétrogradé en LOE D car biais).

Le taux de récidive augmentait significativement avec le nombre de tests positifs : 8,4% (0/2 test positif), 16,5% (1/2 test positif), 33,3% (2/2 test positif). Le délai de récidive diminuait à l'inverse : 23,5, 19,6 et 9 mois. En analyse multivariée, les facteurs de risque de récidive étaient la tumeur de vessie récidivante et au moins 1 test UroVysion positif [Ikeda et al. 2020].
Dans cette étude de suivi prospective, l'existence d'au moins un test UroVysion positif avec cystoscopie normale était associé au risque de récidive. Le nombre d'événements était cependant limité (40 patients, 12%). Pas de conclusion sur la modification des modalités de surveillance (LOE B rétrogradé en LOE C car biais).

[45] 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;164:1768-1775

Le résultat issu de la réalisation d'un 2nd test UroVysion à 3 mois était concordant avec les résultats du premier test dans 72% des cas. Les patients avec 2 tests positifs consécutifs avaient le plus haut taux de détection de cancer (14,8%). La sensibilité d'UroVysion était meilleure pour les lésions de haut grade, les stades ≥ pT1 et les CIS [Kojima et al. 2018].
Il s'agit d'une étude prospective de faible effectif évaluant l'intérêt de refaire un 2nd test UroVysion 3 mois après un 1er test pour la surveillance de la récidive des tumeurs de vessie. La sensibilité reste moyenne avec 22/326 faux-négatifs sur le 1er test et 10/330 sur le 2nd test, même si UroVysion fait mieux que la cytologie urinaire (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

Chez les patients avec FISH positive, le délai de récidive était de 12,6 mois vs 17,9 mois en cas de FISH négative (p=0,03). En analyse multivariée, le stade pathologique initial, l'aspect de la cystoscopie et la cytologie atypique étaient associés au risque de récidive. En analyse multivariée, le stade pathologique et la FISH étaient associés au risque de progression [Seideman et al. 2015].
Il s'agit d'une étude rétrospective avec un nombre important d'échantillons, évaluant la signification d'un test UroVysion FISH positif avec cystoscopie non tumorale dans une population de patients suivis pour TVNIM. Ces "faux-positifs" correspondent dans un certain nombre de cas à des tumeurs infra-cliniques qui sont diagnostiquées ultérieurement. La définition de la cystoscopie non tumorale (normale ou atypique) dans une étude rétrospective multicentrique est probablement hétérogène et subjective (LOE C).

Les courbes de survie étaient significativement différentes en fonction du score UFS[46] pour la survie sans progression mais pas pour la survie sans récidive. UFS était un facteur indépendant de survie sans progression en analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le type de tumeur (primaire ou récidivante), le grade et le stade. Pour la détection des TVIM au moment du test : Se=94,4% [72,7-99,9], Sp=71,9% [58,5-83] [Kocsmar et al. 2020].
Il s'agit d'une étude prospective avec un nombre limité de patients, évaluant un score quantitatif des anomalies chromosomiques détectées par UroVysion FISH pour prédire le risque de progression en TVIM. Au total, 17 patients ont progressé après un suivi médian de 96 mois. Les groupes de risque de l'EORTC n'étaient pas associés au risque de récidive / progression dans cette cohorte (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

Après un suivi médian de 587 jours (20-1884), 22/54 patients (40%) ont présenté une récidive vésicale. Le test UroVysion à J0 ou J5 était positif chez 42 patients (77,8%). Le taux de récidive vésicale était significativement plus important en cas de test UroVysion positif ou de cytologie positive [Iwata et al. 2021] :

- Se : 95,5% vs 75% ;
- Sp : 34,4% vs 52,9% ;
- VPP : 50% vs 48,4% ;
- VPN : 91,7% vs 78,3%.

Dans cette étude prospective avec un nombre limité d'échantillons, le test UroVysion réalisé en postopératoire (J0 ou J5) était associé au risque de récidive vésicale avec une bonne sensibilité. Malgré un nombre d'événements limité, c'est un résultat intéressant confirmant le rôle de la dissémination tumorale au cours de la NUT et permettant d'adapter la surveillance vésicale de ces patients (LOE B rétrogradé en LOE C car biais).

[46] Urine Fluorescence in situ hybridization Score

Le test UroVysion semble plus sensible que la cytologie pour la détection des cancers urothéliaux (61,9% vs 29,1% ; p<0,0001) mais détecte plus de faux positifs (VPP : 53,9% vs 64,4% ; p=0,008), tel que rapporté dans une étude rétrospective incluant 1045 patients suivis pour leur cancer urothélial et 790 patients avec une hématurie sans histoire de cancer urothélial [Dimashkieh et al. 2013]. Les performances de la cytologie urinaire et du test UroVysion sont meilleures dans le suivi des patients que chez les patients en primodiagnostic ; elles sont aussi meilleures pour la détection des cancers urothéliaux de haut grade (Cis compris). Le test UroVysion aurait une place surtout en cas de cytologie atypique ; ainsi, parmi 296 cas avec une cytologie atypique, 95 cancers ont été confirmés parmi lesquels 61 cas étaient positifs au test UroVysion.

	cytologie	FISH
Sensibilité	29,1%	61,9%
Spécificité	96,9%	89,7%
VPP	64,4%	53,9%
VPN	87,5%	92,4%

Commentaires du groupe de travail : il s'agit d'une analyse rétrospective de données collectées dans un registre ; elle a l'avantage d'inclure un nombre important de patients : 1835 échantillons issus de 957 patients dont 1045 échantillons « suivi » (305 patients) et 790 échantillons issus de cas avec suspicion de cancer urothélial (652 patients). Pour le test UroVysion, parmi 2870 échantillons initialement inclus, 294 cas (10,2%) étaient manquants car inexploitables. Le délai entre le test UroVysion et la cystoscopie et/ou l'histologie était de 4 mois et d'au moins 3 ans pour les données cliniques. Il s'agit d'une analyse en sous-groupes (primodiagnostic et suivi). Les cas étaient considérés négatifs sur la base des données cliniques reportées dans le registre ; ils n'ont pas été confirmés à l'histologie, ce qui peut entraîner un biais à l'interprétation des résultats (LOE C).

Lorsque la cystoscopie et la cytologie sont toutes les deux négatives, peu de cas de cancer sont identifiés par le test FISH, tel que suggéré dans une étude qui a évalué des patients suivis après leur cancer de la vessie [Youssef et al. 2012]. Parmi les 123 patients analysés, 17 cancers ont été détectés pendant le suivi, tous avec une cytologie négative. En cas de (cf. Figure 48) :

- Cystoscopie négative (n=95), seulement 1 cas de cancer (Ta, grade faible) était détecté par le test UroVysion (Se : 100%, VPN : 100%) et 4 cas de faux positifs.
- Cystoscopie équivoque (n=16 patients), le test a permis de détecter 2 cas (Se : 33,3%, VPN : 66,7%) mais a manqué 4 autres cas (tous de haut grade : 3 Cis et 1 cas T2)
- Cystoscopie positive (n=12), le test manquait la détection de 9 cas (sensibilité : 10%, VPN : 18,2%).

A noter que des études antérieures menées par la même équipe (non analysées ici car en dehors de notre période de recherche) avaient suggéré que le test FISH n'était pas utile en cas de tumeur visible à la cystoscopie mais qu'il aurait une place en cas de cystoscopie négative ou équivoque et d'une cytologie atypique avec une sensibilité de détection de 100% [Lotan et al. 2008] [Schlomer et al. 2010].

Commentaires du groupe de travail : Cette étude inclut rétrospectivement 142 patients qui sont inclus sur 2 ans pour une histoire de cancer urothélial et suivis par cystoscopie, cytologie et UroVysion. 19 patients avec des résultats FISH inexploitables étaient exclus de l'analyse (-> 123 patients analysés). Les biopsies ont été réalisées en cas de suspicion clinique ou sur la

cystoscopie. La cytologie était réalisée en aveugle des données cliniques. L'effectif (n=123) et le nombre d'événements (17 tumeurs) sont faibles ; la durée du suivi est relativement faible (19,3 [0-23] mois avec le test FISH) (LOE D).

FIGURE 48 : PERFORMANCES DU TEST FISH CHEZ LES PATIENTS AVEC UNE HISTOIRE DE CANCER DE LA VESSIE [YOUSSEF ET AL. 2012]

	Population globale (123)	Cystoscopie négative (95)	Cystoscopie équivoque (16)	Cystoscopie positive (12)
Sensibilité	23,5%	100%	33,3%	10%
Spécificité	94,3%	95,7%	80%	100%
VPP	40%	20%	50%	100%
VPN	88,5%	100%	66,7%	18,2%

La valeur pronostique du test FISH a été confirmée dans une étude prospective de 118 patients candidats à une RTUV pour suspicion de TVNIM [Matsuyama et al. 2014]. Au bout d'un suivi médian de 35,7 mois, une récidive a été observée dans 48,3% des cas et une progression dans 10,1% des cas. En analyse multivariée, une délétion du locus 9p21 de plus de 12% était un facteur indépendant pronostique de la récidive (OR=3,24 ; 95%IC [1,85-5,62] ; <0,001). En termes de prédiction de la progression, une VF (somme des fractions de copies de chromosomes anormaux) >16% était significativement un facteur indépendant (OR=6,07 ; 95%IC [1,02-57,45] ; p=0,048).

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective mais de faible effectif et incluant une population hétérogène (avec ou sans histoire de cancer de la vessie, avec Cis voire sans confirmation de cancer) ; l'analyse multivariée incluait le stade et le grade de la tumeur, l'histoire de cancer de la vessie de plus d'un an, la cytologie, le Cis, les critères de Maffezzini[47] [Maffezzini et al. 2010] et le taux de délétion du locus 9p21 mais pas le traitement reçu (ex : instillation vésicale) (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

Près de 20% des échantillons urinaires évalués présentent une cytologie atypique ne permettant pas d'affirmer ou d'infirmer la positivité tumorale. Le test aurait une utilité dans ce contexte, tel que suggéré dans une étude incluant 327 patients avec une cytologie urinaire atypique et des résultats de biopsies disponibles [Glass et al. 2016]. La sensibilité et la spécificité du test UroVysion étaient de 53,13% et de 61,18%, respectivement ; celles de la cytologie atypique, classée en 4 sous-catégories (bénin favorable/Non spécifié/LG favorable/HG favorable), étaient de 45,78% et de 69,57%, respectivement lorsque la sous-catégorie « non spécifié » était considérée négative et de 59,64% et 58,15%, respectivement lorsque la sous-catégorie « non spécifié » était considérée positive. L'association du test FISH à la cytologie entraîne une amélioration de la sensibilité à 64,46% mais une diminution de la spécificité à 48,37%. Lorsque la sous-catégorie « non spécifié » était considérée positive, cette sensibilité augmentait à 73,49% alors que la spécificité diminuait (41,30%).

D'après la nouvelle classification de Paris [Rosenthal et al. 2013] [VandenBussche et al. 2013], chez les patients avec une cytologie atypique, 2 autres sous-groupes seraient à distinguer : AUC-US[48] et AUC-HG[49] [Glass et al. 2016]. Le test FISH permettrait d'identifier, chez ces 2 sous-catégories de cytologie atypique, un sous-groupe à haut risque de développer un cancer urothélial durant le suivi, tel que suggéré après analyse de 942 échantillons de patients qui

[47] Trois valeurs du FISH ont été définies : négative, faible risque (marquage du 9p21 et/ou anomalies au niveau du Ch3) et haut risque (marquage du Ch7 et/ou Ch17).
[48] Atypical Urothelial Cells of Uncertain Significance
[49] Atypical Urothelial Cells cannot exclude HG carcinoma

avaient les résultats FISH et les résultats histologiques disponibles dont 179 échantillons avec cytologie atypique. Il en ressort, parmi les patients avec une cytologie atypique classée en AUC-US, lorsque le FISH était positif, un taux plus important de cancers de haut grade était détecté sur la biopsie par comparaison à ceux avec FISH négatif (59% vs 35%). De même, parmi les patients avec une cytologie atypique classée en AUC-HG, lorsque le FISH était négatif, un taux plus important de biopsies négatives était observé par comparaison à ceux avec FISH positif (66,7% vs 0%). Toutefois, nous notons l'absence de comparaison statistique en raison du faible effectif.
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude rétrospective de données collectées prospectivement dans le cadre d'un registre. Il existe un biais de sélection : l'attribution du caractère « cytologie atypique » est opérateur dépendant et le test FISH est réalisé sur décision de l'urologue. Les analyses ont été effectuées en sous-groupes et sur de faible effectif (LOE C rétrogradé en LOE D car biais).

Le test FISH semble avoir une utilité clinique dans la décision de la surveillance des TVNIM et non pas pendant cette surveillance pour une éventuelle modification de la stratégie. En effet, chez des patients avec une histoire de TVNIM et un contexte de cytologie urinaire suspecte et une cystoscopie négative, en analyse multivariée, un test FISH positif était significatif en termes de prédiction de la récidive (HR=2,35 ; 95%IC [1,42-3,90] ; p=0,001 ; taux récidive = 40% : 97/240 patients) ; ceci n'était pas le cas en termes de prédiction de la progression probablement en raison de manque de puissance (24 événements) [Kim et al. 2014]. La survie sans récidive en cas de FISH négatif, équivoque ou positif était de 67%, 58% et 34%, respectivement. En revanche, le test n'était pas significativement associé à la détection d'une tumeur sur les 125 cystoscopies de suivi ultérieures réalisées à 2 – 6 mois du test dont 17 étaient positives (OR=0,8 ; 95%IC [0,26-2,74] ; p=1).
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude rétrospective d'échantillons collectés prospectivement. Le test FISH a été réalisé sur le même échantillon sur lequel la cytologie urinaire a été évaluée mais en miroir du résultat de cette dernière, c'est-à-dire en cas de cytologie positive, le test n'était pas indiqué, ce qui représente un risque de biais de sélection. Les examens n'ont pas été réalisés en aveugle les uns des autres. L'analyse multivariée incluait le stade (Ta, T1, Tis), le grade(1-2 vs 3-4), la présence des Cis et le traitement antérieur par instillations intravésicales. Parmi 243 patients, le test FISH était inexploitable pour 65 cas (27%), ce qui n'est pas négligeable. Le suivi médian sans récidive ou progression était de 27 mois (LOE D).

Après l'approbation par la FDA pour son utilisation aux USA, les performances diagnostiques du test FISH ont été évaluées dans différentes autres populations. Chez la population japonaise, une étude rapporte que le test FISH ne pouvait pas se substituer à la cystoscopie pour la détection des tumeurs. En effet, dans cette étude, les mesures FISH ont été effectuées chez 40 patients avec des tumeurs détectées à la cystosocopie [Nagai et al. 2019]. A la RTUV, 33 cas de cancer ont été confirmés parmi lesquels la cytologie urinaire détectait aucun cas positif et 10 cas suspects (30,3%) alors que le test FISH en détectait 9 cas positifs (27,%). A noter que 19 cas (57,6%) n'ont pu être détectés par aucune des 2 mesures. Au total, pour une même spécificité de 100%, la sensibilité de la cytologie était supérieure à celle du test (Se : 30,3% vs 27,3% ; VPP : 100% vs 100% ; VPN : 23,3% vs 22,6%). En analyse multivariée, seules les tumeurs de haut grade étaient positivement détectées par le test FISH, par comparaison aux bas grade (OR=6,18 ; 95%IC [0,80-47,70] ; p=0,08).

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective de patients avec tumeurs détectées par cystoscopie qui sont candidats à une RTUV. Les échantillons urinaires ont été collectés à 1 jour avant la RTUV. Cette étude présente des biais malgré son caractère prospectif : effectif faible (n=40) ; méthode de collecte des urines non précisée ; population hétérogène primodiagnostic est suivi avec ou sans traitement par instillations intravésicales ; seuil FISH non précisé. A noter que dans cette étude, seul un patient avait des tumeurs Cis (LOE A rétrogradé en LOE B car biais).

Sur la base du nombre total d'échantillons

Le test UroVysion permettrait de prédire le risque de récidive/progression durant le suivi de patients avec TVNIM, tel que rapporté dans une étude évaluant des patients inclus dans une base de données pour lesquels les mesures FISH étaient disponibles et classées sous 3 catégories : négative, positive à faible risque (marquage du 9p21 et/ou anomalies au niveau du Ch3) et positive à haut risque (marquage du Ch7 et/ou Ch17) [Maffezzini et al. 2010]. Après un suivi médian de 14 [1,5-59] mois après les mesures FISH, parmi 73 tests FISH positifs avant le suivi (126 patients / 57,9%), 32 patients ont observé une récidive (43,8% vs 26,4% en cas de FISH négatif) et 11 autres patients ont observé une progression de leur maladie (15,1% vs 7,5% en cas de FISH négatif). Sur les 73 FISH positif, 34 étaient classés à faible risque et 39 à haut risque. Le risque de récidive était augmenté de 60% chez les « faible risque » selon FISH par comparaison aux patients avec FISH négatif mais toutefois de manière non significative (HR=1,6 ; 95%IC [0,73-3,46] ; p=0,2) ; et dans une plus grande mesure mais à la limite de la significativité lorsque les FISH à haut risque étaient considérés (HR=1,9 ; 95%IC [0,96-3,7] ; p=0,1). Dans une autre étude indépendante en analyse multivariée, ces critères n'étaient pas significatifs en termes de prédiction de la récidive ou de la progression [Matsuyama et al. 2014].

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une évaluation de la valeur pronostique du test (mesuré à la base et non pas au cours du suivi) dans la prédiction de la survenue d'une récidive ou d'une progression chez les TVNIM (Cis et > pT1 exclus) et non pas de sa valeur diagnostique de récidive ou de progression lors du suivi. Les patients suivis pour leur TVNIM et soumis à des mesures selon le test FISH entre 2003 et 2008 ont été identifiés rétrospectivement dans une base de données. Le test FISH a été effectué sans connaissance des résultats de la cytologie ni de ceux de la cystoscopie. Toutefois, l'effectif est faible et l'impact des instillations de BCG sur la cytologie urinaire n'a pas été considéré (LOE D).

Population hétérogène

Performances globales

Sur la base du nombre total de patients

Chez les patients avec une cystoscopie négative, une cytologie suspecte ou atypique est associée à un HR de 1,28 de développer une tumeur pendant le suivi. Ce HR est 1,83 en cas de cytologie positive (probabilité de développer une tumeur à un an : 76% en cas de cytologie positive, 54% en cas de cytologie suspecte ou atypique, 35% en cas de cytologie négative). Chez les patients avec une cystoscopie négative, un test UroVysion positif est associé à un HR=1,56 de développer une tumeur pendant le suivi (probabilité de développer une tumeur à un an : 40% en cas de test positif, 30% en cas de test négatif) [Gopalakrishna et al. 2017].

Cette étude rétrospective sur un grand nombre d'échantillons évalue la probabilité de développer une tumeur de vessie lorsque les tests urinaires sont positifs mais la cystoscopie négative. La population étudiée est hétérogène avec des patients surveillés pour tumeur des vessie et d'autres explorés pour une hématurie. La sensibilité / spécificité des tests urinaires dans cette cohorte sont médiocres (LOE C).

Sur la base du nombre total d'échantillons

Le test FISH semble plus performant que la cytologie urinaire dans le primodiagnostic et dans le suivi de cancers urothéliaux, tel que suggéré dans une étude rétrospective évaluant des échantillons de patients inclus prospectivement dans une base de données biologiques. Les résultats ont été rapportés à 12 mois et à 24 mois de suivi après la biopsie. A 24 mois, la sensibilité du test FISH et celle du test FISH+cytologie étaient similaires (58% vs 59%), la Se de la cytologie seule était de 39% ; il en était de même pour la spécificité (66% vs 63%) ; la Sp de la cytologie seule était de 84% [Caraway et al. 2010]. Les résultats suggèrent que certains facteurs tels que le faible grade de la tumeur, la méthode de collecte, le type des échantillons ou la présence de cellules inflammatoires, peuvent altérer les performances du test.

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude rétrospective dans laquelle les échantillons ont été collectés prospectivement et archivés dans une base de données biologiques. La collecte des échantillons n'était pas homogène (809 collectés à la miction, 41 par lavage de vessie, 28 par dérivation urinaire, 26 par lavage du pelvis rénal, 19 par lavage urétéral, 14 par cathéter urinaire, 8 néphrostomies et 1 urostomie). Il existe un biais de sélection puisque le test FISH avait été réalisé uniquement lorsque indiqué par l'urologue. Le délai entre les mesures et la cystoscopie n'est pas précisé. Une cytologie équivoque ou atypique a été considérée comme étant négative, ce qui peut induire un biais à l'interprétation des résultats. Les 2 mesures, FISH et cytologie, n'ont pas été conduites en aveugle l'une de l'autre. Le taux de cancers de la vessie parmi les cancers urothéliaux inclus dans l'étude n'est pas précisé (LOE C rétrogradé en LOE D car biais).

Ces résultats ont été confirmés dans deux autres études.

Une large étude rétrospective monocentrique de 415 patients avec un cancer de la vessie ou d'un cancer des voies urinaires supérieures, voire les 2 types de cancer, confirmé ou suspecté rapporte une sensibilité de détection par le test FISH plus élevée que celle de la cytologie (54,9% vs 42,2% ; p=0,01) [Gomella et al. 2017]. En termes de spécificité, de VPP et de VPN, la cytologie était plus performante (92,9% vs 73,5% ; p<0,001 ; 76,9% vs 64,6% ; p=0,02 ; 74,2% vs 64,9% ; p=0,02, respectivement). Lorsque seuls les patients avec un cancer de la vessie étaient considérés, ces mêmes résultats ont été rapportés en termes de sensibilité (FISH> cytologie : 50,0% vs 33,0% ; p=0,03), spécificité (cytologie > FISH : 93,3% vs 69,9% ; p<0,01), VPP (cytologie > FISH : 59,5% vs 40,3% ; p=0,02) mais pas en termes de VPN avec une différence non significative (cytologie vs FISH : 82,4% vs 77,4% ; p NS).

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une analyse rétrospective de données collectées prospectivement dans une base de données monocentrique avec un effectif relativement important (n=415). Toutefois, la population est hétérogène (cancer de la vessie et cancer des voies urinaires supérieures, confirmés ou suspectés, avec analyse en sous-groupes). Seuls les résultats FISH qui sont obtenus à 6 mois de l'endoscopie ont été

considérés pour analyse alors que pour la cytologie, les urines ont été collectées en même temps que les prélèvements histologiques (LOE C).

Il en était de même dans une autre étude dans laquelle les échantillons urinaires et tissulaires ont été collectés prospectivement dans une base de données biologiques dédiée [Lavery et al. 2017]. Les performances du test FISH et celles de la cytologie ne semblent pas statistiquement différentes (Se : 67% vs 69% ; p=0,54 : Sp : 72% vs 76% ; p=0,54). Une analyse post hoc a été conduite sur les faux positifs et les faux négatifs obtenus par le test FISH. Les résultats suggèrent que 64% des tumeurs manquées par la cytologie seraient aussi manquées par un test FISH concomitant. Lorsque les résultats FISH issus d'échantillons urinaires ont été comparés à ceux qui sont issus d'échantillons tissulaires (4 normaux et 16 tumoraux), les résultats étaient concordants : 5/16 échantillons tumoraux négatifs l'étaient aussi sur les échantillons urinaires correspondants. Les auteurs expliquent la détection de faux positifs par la présence de tétraploïdie qui ne serait pas liée à un état cancéreux mais qui refléterait plutôt une division cellulaire normale ou une réponse proliférative de l'épithélium vésical devant une inflammation.
Commentaires du groupe de travail : Cette étude a l'avantage de confirmer les faux négatifs d'après le test FISH par une deuxième lecture. Elle s'appuie sur un seuil FISH et un seuil pour la cytologie qui sont déterminés prospectivement dans le cadre de l'étude. Toutefois, l'effectif est faible (n=129). La population est hétérogène (primodiagnostic et suivi candidats à une RTUV ou à une cystectomie) (LOE C).

Performances par stade/grade de la tumeur

Sur la base du nombre total d'échantillons

Une large étude rétrospective monocentrique de 415 patients avec un cancer de la vessie ou d'un cancer des voies urinaires supérieures, voire les 2 types de cancer, confirmé ou suspecté rapporte, en termes de détection de cancers de la vessie de haut grade, que le test FISH était plus sensible que la cytologie (73,3% vs 42,5% ; p=0,03) mais moins spécifique (70,0% vs 93,3% ; p<0,01) [Gomella et al. 2017].

En revanche, dans une autre étude, les performances du test FISH et celles de la cytologie par stade et par grade n'étaient pas statistiquement différentes [Lavery et al. 2017].

Conclusion :

Les données sont contradictoires en termes de sensibilité et spécificité du test par comparaison à la cytologie ; cela peut s'expliquer notamment par la méthodologie d'interprétation du résultat du test.

Le test ne peut pas remplacer la cytologie ou la cystoscopie (grade de la recommandation : LOE IIC).

Néanmoins, il pourrait être utilisé en complément ; en effet, un test positif en cas d'une cystoscopie négative ou d'une cytologie négative ou atypique, peut faire suspecter une récidive pendant le suivi (grade de la recommandation : LOE IV-VD).

FIGURE 49 : TEST UROVYSION : RESULTATS EXTRAITS DES ETUDES ANALYSEES

Référence	Population	Critère de jugement	Comparateur	Se	Sp	VPP	VPN	OR
[Caraway et al. 2010]	Primo diagnostic et suivi	**Détection tout cancer à 24 mois de suivi**	Test vs cytologie vs test+cytologie	58% vs 39% vs 59%	66% vs 84% vs 63%	42% vs ?	79% vs ?	
[Fritsche et al. 2010]	Histoire de TVNIM de haut grade	**Détection TVNIM haut grade**	Test vs « cytologie + cystoscopie »	94% vs 78%	93% vs 83%			
		Détection Cis	Test vs cystoscopie vs cytologie vs « cystoscopie+cytologie »	95% vs 68% vs 68% vs 78%				
		Récidive	Test vs cystoscopie vs cytologie vs « cystoscopie+cytologie »					112,6 ; 95%IC [22,5-562,2] ; p<0,01
[Maffezzini et al. 2010]	Suivi des TVNIM	**Récidive**	Test négatif vs test positif à faible risque					HR=1,6 ; 95%IC [0,73-3,46] ; p=0,2
			Test négatif vs test positif à haut risque					HR=1,9 ; 95%IC [0,96-3,7] ; p=0,1
[Galvan et al. 2011]	Histoire TVNIM	**Détection tout cancer**	Test vs cytologie vs cystoscopie vs FISH+cystoscopie	92,9% vs 14,3% (p=0,000) vs 82,1% vs 100% (p=0,004)	92,7% vs 99,5% (p=0,001) vs 89,7% vs 85,1% (p=0,000)	53,5% vs 80,0% vs 63,4% vs 49,1%	97,2% vs 88,9% vs 98,9% vs 100%	
[Fernandez et al. 2012]	Suivi après cystectomie et dérivation urinaire	**Détection tout cancer**	Test vs cytologie vs FISH+cytologie	85,7% vs 80,0% vs 85,7	86,5% vs 85,6% vs 88,9%	23,1% vs 10,7% vs 42,9% (p=0,008)	99,2% vs 99,5% vs 98,5%	
[Youssef et al. 2012]	Suivi lorsque cytologie atypique	**Détection tout cancer**	Test chez population globale vs test en cas de cystoscopie négative vs test en cas de cystoscopie équivoque vs test en cas de cystoscopie positive	23,5% vs 100% vs 33,3% vs 10%	94,3% vs 95,7% vs 80% vs 100%	40% vs 20% vs 50% vs 100%	88,5% vs 100% vs 66,7% vs 18,2%	
[Dimashkieh et al. 2013]	Primo diagnostic et suivi avant cytologie mais analyse en sous-groupe de pts « suivis »	**Détection tout cancer**	Test vs cytologie	61,9% vs 29,1% (p<0,0001)	89,7% vs 96,9%	53,9% vs 64,4% (p=0,008)	92,4% vs 87,5%	

[Matsuyama et al. 2014]	Suivi des TVNIM	**Récidive**	Délétion du locus 9p21 de plus de 12%					3,24 ; 95%IC [1,85-5,62] ; <0,001
		Progression	VF (somme des fractions de copies de chromosomes anormaux) >16%					6,07 ; 95%IC [1,02-57,45] ; p=0,048
[Kim et al. 2014]	Décision de la surveillance des TVNIM dans un contexte de cytologie urinaire suspecte et une cystoscopie négative	**Récidive**	Valeur du test en analyse multivariée					HR=2,35 ; 95%IC [1,42-3,90] ; p=0,001
		Progression						Non significatif
[Glass et al. 2016]	Primodiagnostic ou suivi (pas clair)	**Détection tout cancer**	Test vs cytologie avec « non spécifié » considérée négative vs cytologie avec « non spécifié » considérée positive vs test+cytologie avec NS considérée négative vs test + cytologie avec NS considérée positive	53,13% vs 45,78% vs 59,64% vs 64,46% vs 73,49%	61,18% vs 69,57% vs et 58,15% vs 48,37% vs 41,30%			
[Liem et al. 2017]	Histoire TVNIM à risque intermédiaire ou à haut risque	**Détection tout cancer**	Test à t2 (avant BCG et à 3 mois après RTUV) vs t0 vs t1 (6 semaines après RTUV)	59% vs 44% et 21%	84% vs 59% vs 88%	56% vs 33% vs 44%	85% vs 70% vs 71%	
[Gomella et al. 2017]	Primo diagnostic et suivi	**Détection tout cancer**	Test vs cytologie	50,0% vs 33,0% ; p=0,03	69,9% vs 93,3% ; p<0,01	40,3% vs 59,5% ; p=0,02	77,4% vs 82,4%; p NS	
		Détection haut grade		73,3% vs 42,5% ; p=0,03	70,0% vs 93,3% ; p<0,01			
[Lavery et al. 2017]	Primo diagnostic et suivi	**Détection tout cancer**	Test vs cytologie	67% vs 69% ; p=0,54	72% vs 76% ; p=0,54			
[Nagai et al. 2019]	Primo diagnostic et suivi, cystoscopie positive	**Détection tout cancer**	Test vs cytologie	27,3 vs 30,3%	100% vs 100%	100% vs 100%	22,6% vs 23,3%	
		Détection haut grade vs bas grade						6,18 ; 95%IC [0,80-47,70] ; p=0,08

6.14 Sous population à risque d'exposition professionnelle : place des biomarqueurs

Etudes retenues pour analyse : [Taiwo et al. 2015] [Clin and Pairon 2014] [Cavallo et al. 2014] [Pesch et al. 2014] [Huber et al. 2012] [Pesch et al. 2011] [Giberti et al. 2010]

Les cancers de la vessie sont associés à plusieurs facteurs de risque dont les expositions professionnelles (notamment aux amines aromatiques et hydrocarbures aromatiques polycycliques, tétrahydrochloroéthylène, fluides du travail des métaux ou au sein des industries de l'aluminium, du caoutchouc, du textile, de brai de goudron de houille, ou les activités de pressing, de coiffeurs et barbiers, d'impression).

Peu d'études ont évalué à ce jour les biomarqueurs urinaires dans un contexte de dépistage.

Une première étude évalue la place des tests urinaires dans le dépistage du cancer urothélial chez une population de travailleurs dans une usine de brai de goudron de houille en Italie. D'après une analyse intermédiaire, les analyses urinaires (cytologie et/ou uCyt+) étaient positifs chez 18/152 personnes (12%) mais aucune association n'a été identifiée entre l'exposition professionnelle et la positivité de ces tests puisqu'aucun cancer n'a été confirmé sur biopsie parmi les 18 tests urinaires positifs. Le taux de faux positifs d'après le test uCyt+ était supérieur à celui de la cytologie ou de l'hématurie (8% vs 4% vs 2%) [Giberti et al. 2010]. *Commentaires du groupe de travail : Cette étude rétrospective inclut un faible effectif de 152 personnes à risque d'exposition professionnelle. Le niveau de risque pour ce secteur d'activité (plantation de « Coke ») n'est pas défini à ce jour [Clin and Pairon 2014]. Les résultats s'appuient sur une seule mesure et non pas sur des examens répétés (annuellement par exemple). La période médiane d'exposition à des hydrocarbures aromatiques polycycliques était de 16 ans. Or, les examens de dépistage chez une population à risque de TV du fait d'une exposition professionnelle antérieure, sont préconisés 20 ans après le début de l'exposition au cancérogène vésical, tel que rapporté dans les recommandations de la Société française de médecine du travail, en collaboration avec la Société française du cancer et l'Association française d'urologie [Roupret et al. 2018]. La cystoscopie ± biopsie en cas de tumeur suspecte était réalisée uniquement en cas de symptômes évocateurs de cancer urothélial. Les faux positifs n'ont pas été suivis sur une période suffisamment longue pour confirmer ou infirmer la présence d'un cancer notamment de bas grade qui ne serait pas détecté à la cystoscopie [Giberti et al. 2010] (LOE D).*

Trois autres études évaluent une cohorte de personnes exposées à des amines aromatiques (UroScreen).

Dans une 1ère étude dédiée à l'évaluation de ses performances diagnostiques, le test NMP22 BC® (seuil de 10 U/mL) permettait de prédire correctement les cancers de la vessie (Se : 97,29% et VPN : 99,04%) mais au prix d'un taux plus important de faux positifs (Sp : 28,57%, VPP : 12,24%) [Huber et al. 2012]. La meilleure performance était rapportée pour la détection des tumeurs de bas grade (Se : 40%, Sp : 97,29%, VPP : 4,44%, VPN : 99,81%). L'analyse

des courbes ROC permet de définir un seuil optimal de NMP22 de 4,1 U/mL (AUC-ROC : 0,72 ; 95%IC [0,61-0,84]).
La positivité du test semble affectée par la macro hématurie (OR=3,49 ; 95%IC [1,81-6,73] et par l'infection modérée (OR=4,13 ; 95%IC [2,31-7,35]) ou sévère (OR=8,89 ; 95%IC [1,84-43,00]).
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective, UroScreen, dédiée à un programme de surveillance en Allemagne de personnes exposées à des amines aromatiques et surveillées entre septembre 2003 et juin 2010 à raison d'une fois par an. A la fin de l'étude, 1609 personnes ont participé au moins une fois aux visites de suivi (7091 échantillons urinaires). Toutefois, la durée médiane de l'exposition n'est pas précisée. Or, il est admis que la durée de latence est entre 20 et 40 ans après exposition à risque. Nous notons le faible nombre d'évènements qui limite la puissance de l'étude (21 tumeurs détectées/1609 personnes dépistées). Une cystoscopie est indiquée si l'un des 3 tests était positif (NMP22, UroVysion, cytologie). Une analyse multivariée incluant l'ensemble des paramètres confondants permettra de conclure quant à la valeur indépendante du test (LOE B).

Sur la base d'une analyse de la même cohorte Uroscreen, les résultats confirment que le test NMP22 BC® est impacté par la micro hématurie (< 5 érythrocytes) (OR=1,63 ; 95%IC [1,06-2,51]) et par la macrohématurie (> 250 érythrocytes) (OR=3,94 ; 95%IC [1,93-8,03]) ainsi que par les infections sévères (OR=8,90 ; 95%IC [1,58-50,16]), ceci n'était pas le cas pour la cytologie ni pour le test UroVysion, tel que rapporté dans une étude incluant 1323 hommes à risque d'exposition professionnelle [Pesch et al. 2011]. Ainsi, la positivité du test NMP22 BC® doit être interprétée en prenant en compte la quantité de leucocytes et d'érythrocytes dans l'échantillon urinaire. Dans cette étude, les VPP de la macro et de la micro hématurie étaient tout de même faibles (11,4% et 1,2%, respectivement) ; elles n'étaient pas associées au risque de cancer de la vessie (RR=3,82 ; 95%IC [0,50-29,15] et RR=0,72 ; 95%IC [0,11-4,78], respectivement). Ce qui peut suggérer qu'un cancer de la vessie serait présent même en l'absence d'hématurie ; d'où la place d'autres tests comme NMP22 BC, UroVysion et la cytologie qui étaient corrélés à la détection de cancer de la vessie (OR=4,25 ; 95%IC [1,69-10,68] ; OR=11,14 ; 95%IC [3,18-39,04] et OR=32,23 ; 95%IC [10,02-103,65], respectivement).
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une analyse rétrospective de données collectées prospectivement dans le cadre d'une autre étude, UroScreen. Nous notons le faible nombre d'évènements qui limite la puissance de l'étude (14 tumeurs détectées/1323 hommes exposés entre 2003 et 2010) ainsi que la multiplicité des analyses sur une même cohorte (inflation du risque alpha) (LOE C).

D'après une 3ème étude portant sur la même cohorte UroScreen, la meilleure association était celle des 2 tests NMP22 et UroVysion qui permettait de détecter 14/21 tumeurs vs 8 tumeurs détectées par la cytologie (Se : 66,7% vs 44,4% ; Sp : 94,5% vs 98,5%) [Pesch et al. 2014]. Lorsque plusieurs facteurs confondants potentiels ont été évalués, seul le test NMP22 était impacté (faux positifs ou faux négatifs) par l'âge ≥60 ans (OR =1,67 ; 95%IC [1,11-2,51]), l'état infectieux (OR=4,13 ; 95%IC [2,60-6,56]) et l'hématurie (OR=1,48 ; 95%IC [1,01-2,16] et une créatininémie ≥0,5 g/L (OR=2,05 ; 95%IC [1,07-3,94]) ; NMP22 n'était pas impacté par le statut tabagique. L'évaluation des coûts de ces tests au regard du nombre de cas détectés (en moyenne 100 000 € / cas détecté) et des taux de faux positifs n'était pas en faveur de ces tests urinaires dans un contexte de dépistage chez cette population asymptomatique bien qu'elle soit à risque de développer un cancer [Pesch et al. 2014].

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une 3ème analyse de la cohorte Uroscreen. Parmi 1609 travailleurs ou retraités qui ont été exposés à des risques professionnels, 21 cas de cancer (20 cas incidents + 1 récidive) ont été confirmés dont 15 cancers qui étaient positifs d'après la cytologie et/ou NMP22 et/ou UroVysion. Nous notons des données manquantes puisque des tests urinaires étaient disponibles pour 84% des échantillons et que des cystoscopies ont été réalisées chez 193 hommes parmi 261 hommes avec au moins un des tests urinaires qui était positif (soit 74%). Le délai médian entre les analyses urinaires et le diagnostic de cancer de la vessie était de 3 mois [0 – 26] (LOE B rétrogradé en LOE C car biais).

Dans une étude cas-témoins évaluant la place de biomarqueurs urinaires chez 159 travailleurs de l'industrie du caoutchouc, parmi 11 cystoscopies réalisées, le test FISH était positif dans 7 cas parmi lesquels 3 avaient un cancer confirmé et 4 autres qui étaient de faux positifs [Cavallo et al. 2014]. Les 7 cas positifs d'après le test de FISH avaient une cytologie négative suggérant ainsi la place de ces tests dans le dépistage précoce en cas d'exposition à risque.
Commentaires du groupe de travail : Cette étude de cas témoins n'était pas dédiée à l'étude du test UroVysion. Ce secteur d'activité est à haut risque[50] de cancer de la vessie [Clin and Pairon 2014]. Des données seraient manquantes puisque sur 159 personnes, seulement 11 ont accepté la cystoscopie. Les faux positifs d'après le test de FISH n'étaient pas suivis pour vérifier s'il ne s'agissait pas de « petits » cancers qui n'auraient pas été vus à la cystoscopie mais détectés précocement par le test. Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans une étude prospective dédiée au test sur un plus large échantillon et avec un suivi relativement long (>20 ans) pour confirmer ou infirmer les cas de faux positifs (LOE B rétrogradé en LOE C car biais).

Une synthèse méthodique de la littérature menée par une équipe française a dressé un état des lieux des différents secteurs d'activité à risque de cancer de la vessie tout en les catégorisant par niveau de risque d'après les données épidémiologiques rapportées dans la littérature (RR, OR ou SMR > 5 en cas de risque très élevé ; > 2 et ≤5 en cas de risque élevé ; >1 et ≤2 en cas de risque modéré [Clin and Pairon 2014]/LOE NA.

Ensuite, les auteurs ont rapporté les conclusions d'une autre synthèse méthodique de 2010 du NIHR sur les performances de la cytologie et des biomarqueurs urinaires FISH, ImmunoCyt et NMP22 dans le diagnostic et le suivi des cancers de la vessie [Mowatt et al. 2010]/LOE NA (cf. analyse détaillée dans §. Synthèses méthodiques/méta-analyses).

Sur la base de ces données préliminaires, à savoir les niveaux de risque/secteur (modéré, élevé et très élevé) et les performances des tests urinaires dans le diagnostic chez une population générale avec symptômes évocateurs de cancer et après prise en compte du taux d'incidence de cancer de la vessie dans une population âgée entre 50 et 74 ans (54,9/100 000 hommes), des analyses de simulation ont permis d'estimer la Se, Sp, VPP et VPN de ces tests dans le cadre d'un dépistage ciblé (cf. Figure 50). Il en ressort que les tests NMP22BC, l'hématurie et l'association de ces tests avec la cytologie génèrent un taux élevé de faux positifs (environ 20 000 faux positifs / 100 000 cas), et ce pour les 3 catégories de risque professionnel. En cas d'extrapolation de ces résultats sur une population française à risque

[50] RR, OR ou SMR > 5 en cas de risque très élevé ; > 2 et ≤5 en cas de risque élevé ; >1 et ≤2 en cas de risque modéré Clin, B., and Pairon, J.C. 2014. Medical follow-up for workers exposed to bladder carcinogens: the French evidence-based and pragmatic statement. BMC public health **14**: 1155. doi: 10.1186/1471-2458-14-1155..

d'exposition élevé ou très élevé qui serait concernée par le dépistage ciblé (750 000 habitants), le nombre de faux positifs qui serait généré par ces tests serait de 300 000.

FIGURE 50 : PERFORMANCES SIMULEES DES TESTS URINAIRES ET DE LEUR ASSOCIATION DANS LE DEPISTAGE DE CANCER DE LA VESSIE, D'APRES [CLIN AND PAIRON 2014]

Proposed Test **(Se) ; (Sp)**	Number of men: 100 000 Age: between 50 and 74 years Incidence rate of bladder cancer in this population: 54.9/100000		
	Very high risk professional group (RR=7.5) **N exp*= 410 cases**	**High risk professional group (RR=3.5)** **N exp*= 191 cases**	**Moderate risk professional group (RR=1.5)** **N exp*= 82 cases**
Urinary cytology all stages combined **(Se=0.44 ; Sp=0.96)**	TP: n=180 FN: n=229 FP: n=3984 PPV: 4.33%	TP: n=84 FN: n=107 FP: n=3992 PPV: 2.06%	TP: n=36 FN: n=46 FP: n=3997 PPV: 0.89%
Urinary cytology for high tumour grades **(Se=80%)**	**Nexp HG**=205** TP: n=164 FN: n=41 FP: n=3992	**Nexp HG**=84** TP: n=76 FN: n=19 FP: n=3996	**Nexp HG**=36** TP: n=33 FN: n=8 FP: n=3998
NMP22BC **(Se=0.65 ; Sp=0.81)**	TP: n=266 FN: n=144 **FP: n=18922** PPV: 2.13%	TP: n=124 FN: n= 67 **FP: n=18964** PPV: 1.0%	TP: n=53 FN: n=29 **FP: n=18985** PPV: 0.43%
Haematuria detection only **(Se=0.50 ; Sp=0.80)**	TP: n=205 FN: n=205 **FP: n=19918** PPV: 0.20%	TP: n=95 FN: n=95 **FP: n=19961** PPV: n=0.09%	TP: n=41 FN: n=41 **FP: n=19983** PPV: 0.04%
Combination of cytology+haematuria detection*** **(Se=0.72 ; Sp=0.77)**	TP: n=295 FN: n=115 **FP: n=23105** PPV: 1.26%	TP: n=138 FN: n=54 **FP: n=23156** PPV: 0.59%	TP: n=59 FN: n=23 **FP: n=23181** PPV: 0.25%
Combination of cytology + NMP22BC*** **(Se=0.80 ; Sp=0.78)**	TP: n=329 FN: n=80 **FP: n=22149** PPV: 1.46%	TP: n=154 FN: n=37 **FP: n=22197** PPV: 0.69%	TP: n=66 FN: n=16 **FP: n=22222** PPV: 0.30%

**N exp: expected number of bladder cancer cases*

*** N exp HG: expected number of high grade bladder cancer cases*

**** Positive test if at least one of the 2 tests is positive in the case of test combinations.*

Captions: True positives=TP; False positives=FP ; True negatives=TN ; Positive Predictive Value=PPV ; Sensitivity=Se ; Specificity=Sp (in the absence of data, sensitivities and specificities of test combinations were calculated based on the supposition that they were independent).

Malgré sa faible sensibilité notamment pour les cancers de bas grade, les auteurs recommandent la cytologie dans le dépistage de cette population à risque compte tenu de sa plus grande spécificité (90% en moyenne) par rapport aux autres biomarqueurs urinaires et de sa sensibilité de détection des cancers de haut grade permettant ainsi une prise en charge précoce de ces cancers agressifs [Clin and Pairon 2014]. Les autres tests seuls ou en association avec la cytologie ne sont pas recommandés par les auteurs dans le cadre du dépistage chez une population à risque d'exposition professionnelle.

Table 5 Algorithm summarising the recommended medico-professional follow-up of workers currently or previously exposed to carcinogenic substances for the bladder

Risk level for the professional group	Group of workers with a VERY HIGH risk (RR or OR or SMR > 5) or professions with documented high exposure levels		Group of workers with a HIGH risk (2< RR or OR or SMR ≤5)		Group of workers with a MODERATE risk (1< RR or OR or SMR ≤2)
Exposure duration	≥ 1 year	< 1 year	≥ 1 year	< 1 year	
Follow-up	RECOMMENDED	PROPOSED			NOT RECOMMENDED (in view of the performance of currently available tests)
Minimum latency period after the start of exposure	20 years				
Proposed first line, then 6-monthly test	Urinary cytology				

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une revue systématique complétée par des recommandations de bonne pratique selon la méthode RPC de la HAS (relecture nationale puis validation de la HAS). Les auteurs rapportent l'absence d'essais randomisés sur le sujet mais plutôt l'identification d'études de cohortes bien menées et prenant en compte les facteurs confondants. A noter que la recommandation ne s'appuie sur des données réelles concernant les performances de ces tests dans le dépistage mais plutôt sur des données simulées et extrapolées depuis des données obtenues après une analyse systématique de la littérature. A noter que des études de puissance correcte dans le dépistage des cancers de la vessie sont difficilement réalisables compte tenu de la faible prévalence de ces cancers et de la durée de latence relativement longue (20 ans en moyenne).

Dans une cohorte de travailleurs dans le secteur de l'aluminium aux USA exposés pendant plus d'un an, et ce jusqu'au moins 10 ans avant le début du programme de surveillance, les performances de la cytologie et du test uCyt+ dans le dépistage ont été évaluées [Taiwo et al. 2015]. Au total, 7826 travailleurs dans 18 entreprises dont 5 qui étaient toujours en activité au moment du programme de surveillance[51], ont été inclus dans le protocole qui s'est tenu entre janvier 2000 et décembre 2010. A l'issue de ce programme de surveillance, la cytologie ou le test uCyt+ étaient positifs chez 198 individus parmi lesquels 14 cas de cancers confirmés à la cystoscopie. Globalement, les 2 tests détectaient un taux important de faux positifs avec un léger avantage de la cytologie par comparaison au test uCyt+ (Se : 31,3% vs 56,3% ; Sp : 96,8% vs 95,2% ; VPP : 6,3% vs 3% ; VPN : 99,9% vs 99,9%). L'association des 2 ne fait qu'augmenter la sensibilité tout en maintenant un taux élevé de faux positifs (Se : 62,3% ; Sp : 92,6% ; VPP : 2,96% ; VPN : 99,9%). Cette faible VPP peut être expliquée par l'absence de risque augmenté dans cette population puisque le nombre de cas détectés n'était pas significativement différent de celui de la population générale (données du SEER), soit 14 cas vs 11,82 (SIR=1,18 ; 95%IC [0,65-1,99]). Ce faible risque de cancer ne peut pas être expliqué par la période de latence ou la durée d'exposition qui étaient plutôt suffisamment longues ; la période de latence moyenne était de 37±11,7 ans [16 – 45] et la durée moyenne d'exposition (prise de fonction et le dernier test effectué) était de 25,20±13,28 ans.

[51] The screening algorithm was as follows: all individuals testing negative for urine cytology and ImmunoCyt/uCyt+ have both tests repeated in 12 months. Individuals who test positive for either urine cytology or ImmunoCyt/uCyt+ are referred to a urologist for follow-up and cystoscopy. Individuals with a suspicious urine cytology or ImmunoCyt/uCyt+ test result undergo a repeat of the suspicious test in 1 month. If the repeat result is positive, referral to a urologist for cystoscopy is made. If the repeat test is negative, both tests are repeated in 12 months. If the repeat result is suspicious for the second time, then the individual undergoes a repeat of that test in 6 months. If this 6 month retest is still suspicious, the individual is referred to a urologist. Individuals who are referred for cystoscopy but prove negative for bladder cancer are retested using both cytology and ImmunoCyt/uCyt+ 1 year after the initial testing. Individuals with a history of recurrent renal calculi, active urinary tract infection, or history of surgical procedure on the urinary tract within 1 month of surveillance are not tested until their infection is successfully treated or until their symptoms resolve.

Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective dans laquelle les échantillons ont été collectés prospectivement dans le cadre d'un programme de surveillance. La cystoscopie a été réalisée uniquement en cas de test positif ; elle est employée comme référence et non pas les résultats histologiques sur biopsie cystoscopique. De plus, certains cas « faux positifs » ou « faux négatifs » n'ont pas été vérifiés, ce qui peut conduire à de fausses attributions (LOE C rétrogradé en LOE D car biais).

Conclusion : Dans un contexte de dépistage chez une population à risque d'exposition professionnelle, les résultats convergent vers une sensibilité de détection légèrement supérieure à celle de la cytologie (LOE C) ne justifiant donc pas leur place dans ce contexte de dépistage. Seule la cytologie semble avoir une place malgré sa faible sensibilité notamment pour les cancers de bas grade, et ce compte tenu de sa plus grande spécificité (90% en moyenne) par rapport aux autres biomarqueurs urinaires et de sa sensibilité de détection des cancers de haut grade permettant ainsi une prise en charge précoce de ces cancers agressifs.

L'association de la cytologie avec ImmunoCyt entraîne une amélioration des performances notamment de la VPN (99,9%) (LOE D).

Les résultats sont à considérer avec prudence car ils s'appuient notamment sur un faible nombre d'évènements qui limite la puissance de l'étude, sur la multiplicité des analyses d'une même cohorte et sur une seule mesure et non pas sur des examens répétés dans le cadre d'un protocole de dépistage.

Des études supplémentaires sur la stratification de la population à risque selon des critères variés (âge, durée d'exposition, produit, tabagisme, ...) et la combinaison des tests au moins sur le plan national, seraient nécessaires pour justifier le rapport bénéfice / coût. Toutefois, le faible nombre d'évènements rend difficile la mise en œuvre de ce type de protocoles qui, de plus, doivent être menés sur le long terme.

6.15 IRM

IRM-mp : recherche biblio sur 2019/2020/2021
Séquence de diffusion et suivi : recherche biblio sur les 10 dernières années

Etudes retenues pour analyse : [Del Giudice et al. 2020a] [Del Giudice et al. 2020b] [Kim 2020] [Carando et al. 2020] [Wang et al. 2019] [Makboul et al. 2019] [Barchetti et al. 2019] [Ueno et al. 2019] [Panebianco et al. 2018] [van der Pol et al. 2018] [Kikuchi et al. 2017] [Rosenkrantz et al. 2016] [Zhai et al. 2015] [Sevcenco et al. 2014] [Kobayashi et al. 2014] [Wang et al. 2014] [Rosenkrantz et al. 2013] [Lista et al. 2013] [Halefoglu et al. 2013] [Funatsu et al. 2012] [El-Assmy et al. 2012] [Kobayashi et al. 2011] [Daggulli et al. 2011] [Avcu et al. 2011].
Veille du 01/06/2021: [Ueno et al. 2021] [Arita et al. 2021] [Hong et al. 2020] [Woo et al. 2020]

Par rapport aux examens d'imagerie, l'IRM est caractérisée par l'absence de radiation ionisante et par sa capacité à distinguer les différentes couches vésicales permettant ainsi une bonne évaluation de la profondeur de l'atteinte tumorale dans la muqueuse de la vessie mais aussi l'identification d'une éventuelle extension extra-vésicale.

► Développement de l'IRM-mp dans la prédiction de détection des TVIM

Tout d'abord, le critère de jugement « détection des TVIM » par l'IRM-mp a été suggéré dans une étude rétrospective dans laquelle l'IRM-mp était surtout performante dans la discrimination entre TVNIM et TVIM ; ses performances étaient moindres en termes d'identification d'une invasion vésicale ou d'une atteinte ganglionnaire [van der Pol et al. 2018]. En termes de détection de (évaluateur 1 / évaluateur 2) :

- ≥pT2 (n=43) : Se : 92% / 88% ; Sp : 74% / 84% ; VPP : 81% / 88% ; VPN : 88% / 84% ; Kappa : 0,66 ;
- ≥pT3 (n=42) : Se : 72% / 67% ; Sp : 92% / 92% ; VPP : 87% / 86% ; VPN : 81% / 79% ; Kappa : 0,74 ;
- Atteinte ganglionnaire (n=40) : Se : 45% / 45% ; Sp : 93% / 90% ; VPP : 71% / 63% ; VPN : 82% / 81% ; Kappa : 0,75.

Commentaires du groupe de travail : Cette étude rétrospective est de faible effectif (45 patients) ; elle ne porte pas sur l'évaluation du score VI-RADS/seuil. L'IRM-mp était réalisée après RTUV et avant cystectomie. Il existe un biais de sélection puisque seuls les patients qui ont eu une cystectomie ont été inclus. De plus, plusieurs données étaient manquantes puisque sur 64 patients avec IRM puis cystectomie, 45 patients ont été inclus parmi lesquels 43 patients pour évaluation de TVIM, 42 patients pour l'évaluation de l'atteinte péri-vésicale et 40 patients pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire. Le délai médian entre RTUV et IRM était de 43 jours [17-627] ; celui entre IRM et cystectomie était de 38 jours [5-210]. Les patients n'ont pas reçu de traitement néoadjuvant ou de thérapie intra-vésicale entre l'IRM et la cystectomie. La pièce de cystectomie a été considérée comme la référence. Les 2 évaluateurs (10 ans d'expérience) n'avaient pas connaissance des données de la RTUV ni de celles de la cystectomie. Cette étude est particulièrement discutable puisqu'elle conclut de manière étonnante que l'IRM est moins performante que le scanner pour distinguer l'atteinte ganglionnaire. Les données IRM datent de 2016, et l'évaluation ganglionnaire basée sur la taille sans notion de taille des prélèvements ganglionnaires en histologie.

La classification VI-RADS de l'IRM-mp a été ensuite proposée par un consensus d'experts en 2018 [Panebianco et al. 2018]. Les principales préconisations sont les suivantes :

- Acquisition images T2W, DWI et DCE
- IRM 1,5 ou 3,0 T
- L'IRM doit être réalisée dans un délai de 2 semaines avant la RTUV, la biopsie vésicale ou les instillations intra vésicales, et ce afin d'éviter des facteurs confondants tels que les œdèmes ou l'inflammation de la paroi vésicale
- Un délai de 2-3 jours est préconisé entre la cystoscopie (ou le retrait du cathéter) et l'IRM

► Prédiction de l'agressivité tumorale

IRM-mp

L'IRM-multiparamétrique (IRM-mp) associe :

- une séquence en pondération T2 avec au moins deux plans orthogonaux ou avec une acquisition T2 3D ;
- une séquence de perfusion en pondération T1 (acquisition dynamique avec injection de produit de contraste à haute résolution temporelle idéalement ≤30 secondes) ;
- une séquence de diffusion multi b avec cartographie ADC[52] et une valeur maximale de b entre 800 et 1000 sec/mm^2

Les protocoles varient d'un centre et d'une publication à l'autre mais celui qui est officiellement recommandé par le VIRADS [Panebianco et al. 2018] propose une résolution temporelle de 30 sec pour les acquisitions de perfusion et une valeur maximale de b entre 800 et 1000 sec/mm^2.

L'IRM-mp aurait une place avant la cystoscopie ou l'échographie vésicale pour mieux déterminer la profondeur de l'atteinte et donc des sites de résection. Elle permettrait ainsi d'améliorer les performances de la RTUV en limitant le nombre de faux négatifs et le risque des sous stadifications des TVNIM après RTUV (estimées de 7 à 30%) nécessitant un nouveau prélèvement et enfin de réduire le risque de perforation de la vessie lors de la RTUV.

En effet, une méta-analyse rapporte qu'environ 10% (95%IC [6–14]) des tumeurs initialement sous stadifiées en T1 étaient « upgraded » en TVIM sur RTUV répétée [Naselli et al. 2018] et 41% des tumeurs initialement classées en T1 de haut grade étaient reclassifiées en TVIM sur pièce de cystectomie [Matulewicz et al. 2016].

Dans une méta-analyse récente, dans laquelle seules les études portant sur le score VI-RADS étaient considérées (6 études, 1770 patients), les performances du score en termes de discrimination entre TVIM et TVNIM étaient validées (Se : 0,83 ; 95%IC [0,70-0,90] ; I^2 =87,93%, Sp : 0,90 ; 95%IC [0,83-0,95] ; I^2 =90,99% ; HSROC[53] : 0,94 ; 95%IC [0,91-0,95]) [Woo et al. 2020].

Commentaires du groupe de travail : La méta-analyse a été conduite selon les critères PRISMA : questions cliniques formulées selon PICO ; les 2 bases de données Medline et

[52] ADC : Apparent Diffusion Coefficient
[53] hierarchical summary receiver operating characteristics

Embase ont été recherchées ; les études analysées selon la grille QUADAS-2. Dans la plupart des études, il existait une concordance inter-évaluateurs (kappa de 0,81 à 0,92). Nous notons une hétérogénéité entre les études notamment en termes de nombre de patients inclus (>205 vs ≤205), de force du champ magnétique employé (3T vs 1,5T) et du seuil du score VI-RADS considéré (≥3 vs ≥4) ; p≤0,03. Parmi ces facteurs confondants, la plus grande différence était observée pour la sensibilité qui était surtout impactée par le nombre de patients inclus (>205 vs ≤205 : 0,90 ; 95%IC [0,86-0,95] vs 0,67 ; 95%IC [0,55-0,78]) et ce sans chevauchement des intervalles de confiance . Peu d'études ont été considérées [Del Giudice et al. 2020a] [Kim 2020] [Makboul et al. 2019] [Ueno et al. 2019] [Wang et al. 2019] dont une étude[54] correspondait à une communication à un congrès et la plupart des études était rétrospective. Il s'agit d'une méta-analyse sur données publiées et non pas sur données individuelles ; de ce fait, un biais de publication ne peut être écarté même si ce biais n'a pas été suggéré par le funnel plot.

Ces mêmes résultats ont été confirmés dans une synthèse méthodique [Carando et al. 2020] qui a inclus l'étude de [Barchetti et al. 2019] en plus des 5 autres études de la méta-analyse de [Woo et al. 2020], à savoir [Del Giudice et al. 2020a] [Kim 2020] [Makboul et al. 2019] [Ueno et al. 2019] [Wang et al. 2019]. Pour un seuil VI-RADS ≥3, la Se, Sp, VPP et VPN étaient de 78-91,9% ; 85-91% ; 69-78% et 88-97%, respectivement. Pour un seuil VI-RADS ≥4, la Se, Sp, VPP et VPN étaient de 77-94,6% ; 43,9-96,5% ; 51,6-86% et 63,7-93%, respectivement. Le coefficient de concordance inter-évaluateurs était de 0,73 – 0,89 [Carando et al. 2020].

Plusieurs études rétrospectives ont évalué les performances du score VI-RADS.

Une première étude rapporte une précision satisfaisante de la classification VI-RADS dans la prédiction de la discrimination entre TVIM et TVNIM avant RTUV (AUC-ROC : 0,90 ; 95%IC [0,87-0,93]) ; il en est de même pour la reproductibilité inter-opérateurs (ICC[55]=0,85 ; 95%IC [0,80-0,89]. Cette étude rétrospective inclut 74 patients (50% TVIM et 50% TVNIM) qui avaient été examinés par IRM-mp avant la RTUV [Ueno et al. 2019]. Avec un seuil VI-RADS ≥4, la sensibilité était de 76%, la spécificité de 93%. La sensibilité était améliorée avec un seuil ≥3 (88%) au prix d'une plus faible spécificité (77%). Dans cette étude, 93-94% des cas VI-RADS 4 ou 5 avaient des TVIM alors qu'aucun cas TVIM n'avait un score VI-RADS 1.
Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude, 5 opérateurs ont analysé de manière indépendante les images obtenues par IRM-mp sur la base de la classification VI-RADS ; la lecture des images était sans connaissance des données cliniques du patient ou de ses résultats histologiques. Les patients étaient inclus de manière consécutive entre 2010 et 2018 et analysés rétrospectivement. L'effectif est faible (n=74). Les patients étaient exclus en cas de traitement 6 mois avant la RTUV initiale, en cas de pTa sans invasion musculaire à la RTUV initiale et si pas de deuxième RTUV réalisée, en cas de pT1 à la RTUV initiale pour lesquelles une 2nde RTUV n'aurait pas été réalisée, en cas de stade pT inconnu et en cas de TVNIM à la RTUV avec persistance de la tumeur à la 2nde RTUV. A noter que le délai entre l'IRM et la mesure référence n'est pas retrouvé.

[54] Sakamoto K, Ito M, Nakanishi Y, et al. Prediction of muscle invasive bladder cancer using the Vesical Imaging-Reporting and Data System and apparent diffusion coefficient values (VI-RADS/ADC). Eur Urol Suppl 2019;18:e242–3.
[55] Interclass Correlation Coefficient

Dans une série rétrospective, les résultats confirment les bonnes performances diagnostiques de l'IRM dans la prédiction des TVIM, avec une bonne concordance entre les 2 évaluateurs (AUC = 0,92 et 0,87, respectivement, corrélation = 0,73) [Barchetti et al. 2019]. Les 2 seuils VI-RADS considérés (≥3et ≥4) semblent conférer des performances comparables (Se : 91% et 82%vs 82% et 77% Sp : 89% et 85% vs 94% et 89% ; VPP : 77% et 69% vs 86% et 74% ; VPN : 96% et 92% vs 93% et 91%), avec de meilleures performances retrouvées pour l'évaluateur le plus expérimenté.
Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude rétrospective incluant un faible effectif, les prélèvements RTUV ont été considérés comme la référence.

Dans une autre étude rétrospective mais incluant toujours un faible effectif (32 patients), pour un seuil VI-RADS ≥4 (déduit des courbes ROC), la Se, Sp, VPP, VPN et AUC-ROC étaient de 90% ; 100%, 100%, 98,3% et 0,95, respectivement [Hong et al. 2020].
Commentaires du groupe de travail : La RTUV ou la cystectomie ont été employées comme référence. L'IRM était conduite par 3 radiologues expérimentés sans connaissance des données histologiques du patient ; l'intervalle de temps entre l'IRM-mp et l'intervention était de 2 semaines. Seulement 8 TVIM et 24 TVNIM. A noter que 23 patients ont reçu une RTUV répétée.
Dans une étude rétrospective incluant 297 patients de manière consécutive, le score VI-RADS avait de meilleures performances lorsque le seuil était ≥4 par comparaison au seuil ≥3 (Se : 94,6% vs 91,3% ; Sp : 43,9% vs 76,0% ; VPP : 51,6% vs 83,3% ; VPN : 63,7% vs 78,9% [Kim 2020].
Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude rétrospective, le seuil VI-RADS n'est pas prédéfini ; il a été déterminé sur la base des courbes ROC. Différentes références ont été employées (RTUV et cystectomie).

La plus grande série rétrospective qui a validé le score VI-RADS ≥3 dans la prédiction des TVIM a été publiée par l'équipe de Wang [Wang et al. 2019]. Dans cette étude, les scores VI-RADS ont été comparés aux données anatomopathologiques postopératoires. Les auteurs rapportent une AUC-ROC de 0,94 ; 95%IC [0,90-0,98] avec une concordance inter-opérateurs la plus importante rapportée à ce jour (0,92). La sensibilité et la spécificité des scores VI-RADS ≥3 étaient respectivement de 87,1% ; 95%IC [78-93] et 96,5% ; 95%IC [93-98]. Tous les patients avec VI-RADS 1 avaient des TVNIM ; tous les patients avec VI-RADS 4 ou 5 avaient des TVIM ; pour les valeurs VI-RADS intermédiaires 2 et 3, les résultats sont partagés, par conséquent, une attention particulière doit être accordée dans ces cas pour confirmer ou infirmer l'atteinte musculaire.
Commentaires du groupe de travail : il s'agit d'une analyse rétrospective de patients avec cancer confirmé de cancer de vessie, inclus de manière consécutive dans une base de données. L'IRM était réalisée par 2 opérateurs en aveugle des données anatomopathologiques. Différences références ont été employées (les scores PI-RADS ont été comparés à l'histologie sur pièce opératoire ou sur prélèvement tissulaire de la RTUV réalisés 2 semaines avant l'IRM-mp). Malgré le caractère rétrospectif, cette étude a l'avantage d'inclure une population plutôt homogène puisque seuls les patients qui n'ont pas reçu de traitement ont été inclus. Les résultats ne sont pas généralisables compte tenu du caractère monocentrique de l'étude et de l'emploi d'un seul type de champ à l'IRM-mp (3 T).

Dans la plupart des études évaluant le score VI-RADS, les opérateurs étaient plutôt expérimentés. Une étude récente a rapporté l'impact de l'expérience (7 évaluateurs) sur les

performances diagnostiques [Ueno et al. 2021]. Globalement, le coefficient kappa était de 0,55 à 0,75 ; il était plus élevé parmi les évaluateurs expérimentés (0,60 à 0,80) par comparaison aux 2 évaluateurs non expérimentés (0,75). Il en était de même pour les AUC-ROC (0,88 ; 95%IC [0,84-0,91] vs 0,84 ; 95%IC [0,78-0,89]) et pour les performances diagnostiques qui étaient meilleures chez les évaluateurs expérimentés, et ce pour les 2 seuils considérés

- Seuil VI-RADS ≥4 : Se : 74,1% vs 63,9% ; Sp : 94,1% vs 86,4% ; VPP : 93,1 vs 83,5% ; VPN : 78,7% vs 69,2%
- Seuil V-RADS ≥3 : Se : 83,4% vs 82,0% ; Sp : 77,3% vs 73,9% ; VPP : 80,3% vs 77,0% ; VPN : 79,7% vs 79,3%

Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude rétrospective de 91 patients , la confirmation du diagnostic s'appuie sur la RTUV ou sur pièce de cystectomie. Tous les évaluateurs étaient informés de la localisation de la lésion cible mais n'avaient pas connaissance des données cliniques et histologiques du patient.

Ces 6 études sont limitées par leur caractère rétrospectif.

Une évaluation prospective de 231 patients rapporte de bonnes performances diagnostiques de l'IRM-mp dans les 2 indications suivantes [Del Giudice et al. 2020a] :

- Distinction des TVNIM vs TVIM par l'IRM-mp (seuil 1-2 vs 3-5) / RTUV initiale (n=231)
  - Se: 91,9% ; 95%IC [82,2-97,3]
  - Sp : 91,1% ; 95%IC [85,8-94,9]
  - VPP : 77,5% ; 95%IC [65,8-86,7]
  - VPN : 97,1% ; 95%IC [93,3-99,1]
  - AUC-ROC : 0,94 ; 95%IC [0,91-0,97]

  Concordance inter-évaluateurs = 0,81 mais 17 cas discordants entre les évaluateurs
- Prédiction, chez les TVNIM à haut risque (Ta – T1), de TVIM / RTUV répétée (n=114)
  - Se : 85% ; 95%IC [62,1-96,8]
  - Sp : 93,6%; 95%IC [86,6-97,6]
  - VPP : 74,5% ; 95%IC [52,4-90,1]
  - VPN : 96,6% ; 95%IC [90,5-99,3]
  - AUC-ROC : 0,93 ; 95%IC [0,87-0,97]

Commentaires du groupe de travail : Cette étude prospective est limitée par son faible effectif. Il existe un biais de sélection puisque les patients avec une contre-indication à l'IRM ont été écartés de l'analyse (18%). Seuls les patients avec une suspicion de cancer de vessie étaient inclus. Différences références ont été employées (RTUV et cystectomie). L'applicabilité dans la pratique nécessite d'être confirmée puisqu'il s'agit d'une évaluation monocentrique employant un seul type de champ (3 T).

Une autre étude confirme la validité du score VI-RADS dans la discrimination entre les TVNIM et les TVIM [Makboul et al. 2019]. En effet, l'évaluation prospective de 50 patients avec cancer de la vessie rapporte les performances suivantes du score VI-RADS (Se : 78% ; Sp : 88% ; VPP : 78% ; VPN : 88% ; AUC-ROC : 0,83) avec une bonne concordance inter-évaluateurs (K=0,87 ; p<0,001).

Commentaires du groupe de travail : Malgré le caractère prospectif, l'effectif est faible et le diagnostic du cancer de la vessie s'appuie sur la cystoscopie et l'imagerie. La confirmation histologique s'est faite pour tous les patients après RTUV ou RTUV répétée pour les patients à haut risque. Un champ de 1,5 T a été employé pour tous les cas. Il n'est pas précisé si l'IRM-

mp a été réalisée en aveugle des données cliniques (cystoscopie et imagerie). De même, le délai entre l'IRM et la mesure référence n'est pas retrouvé.

Le score VI-RADS a été par ailleurs évalué pour sa valeur discriminante entre les tumeurs avec extension extravésicale (≥pT3) par comparaison aux tumeurs localisés envahissant le muscle. En effet, chez 149 patients T2-T4a, cN0-M0 qui ont eu une RTUV suivie d'une cystectomie radicale et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante, un score VI-RADS de 5 (vs 2 – 4) semble corrélé à une extension extravésicale [Del Giudice et al. 2020b]. En effet, en termes de détection d'une atteinte extravésicale, un score VI-RADS avait de très bonnes performances (Se : 90,2% ; Sp : 98,1% ; VPP : 94,9% ; VPN : 96,4% ; AUC-ROC : 94,2% ; kappa : 0,89). Par ailleurs, des complications majeures durant la RTUV ou bien une sous stadification durant la RTUV a pour conséquence une prolongation du délai jusqu'à la cystectomie. Un score VI-RADS de 5 (vs 2-4) avant la RTUV permet de prédire significativement le risque inhérent à ce délai prolongé (4,2±2,3 vs 2,8±1,1 mois ; p<0,001) [Del Giudice et al. 2020b]. En analyse multivariée (ACCI[56], taille de la lésion index, cancer antérieur de la vessie, stade à RTUV initiale, grade, Cis concomitant, hydronéphrose, complications de la RTUV précoces ou peropératoires), un score VI-RADS préopératoire de 5 (vs 2-4) était significativement associé à une augmentation de la probabilité d'une cystectomie retardée (OR=2,81 : 95%IC [1,20-6,62]. L'utilité clinique de ce résultat réside dans l'identification d'un sous-groupe de patients qui ne nécessitent pas une RTUV profonde mais qui requièrent plutôt une cystectomie radicale sans délai [Del Giudice et al. 2020b].
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une base de données dans laquelle les patients ont été inclus prospectivement selon les SOP (IRM 6 mois avant la RTUV initiale). Nous notons le faible effectif (39 pts avec score VI-RADS de 5 et 110 pts avec score VI-RADS de 2-4). Le critère de jugement (prédiction de l'extension extravésicale ≥T3 vs ≤T2) est évalué pour la première fois. Les évaluateurs étaient expérimentés et l'IRM était conduite sans connaissance des données cliniques ou histologiques. Une RTUV répétée était réalisée à 2-6 semaines de la RTUV initiale.

Les performances du score VI-RADS incluant une acquisition 3D sont semblables à celles obtenues dans les études antérieures en acquisition 2D. Ces résultats ont été suggérés dans une étude qui a comparé aussi les performances du score VI-RADS entre radiologues et urologues chez 66 patients en pré-RTUV (49 TVNIM et 17 TVIM) [Arita et al. 2021]. Les performances étaient élevées aussi bien lorsque l'interprétation du score VI-RADS était effectuée par les urologues que lorsqu'elle l'était par les radiologues avec une bonne concordance inter-évaluateurs (0,73 à 0,91). Pour un seuil VI-RADS ≥3, les AUC-ROC obtenues des 4 évaluateurs étaient entre 0,87 et 0,94 ; avec une Se entre 82,4% et 94,1% et une Sp entre 83,7% et 89,8%. Pour un seuil VI-RADS ≥4, la Se était entre 70,6% et 76,5% et la Sp entre 89,8% et 91,8%.
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude rétrospective de faible effectif (66 patients). Les prélèvements sur RTUV répétée (10/66) et sur pièce de cystectomie (30/66) ont été considérés comme la référence. Les images IRM ont été interprétées sans connaissance des données chirurgicales et histologiques du patient.

[56] Age-adjusted Charlson Comorbidity Index

Séquence DWI

Une méta-analyse a évalué 8 études portant sur l'IRM employant uniquement une séquence DWI [Zhai et al. 2015]. La sensibilité et la spécificité de l'IRM étaient respectivement de :

- en termes de distinction des tumeurs ≤T1 vs ≥T2 : 87% ; 95%IC [82-91] et 79% ; 95%IC [72-85] ;
- en termes de distinction de tous les stades T vs T0 : 65% ; 95%IC [23-92] et 90% ; 95%IC [83-94] ;
- en termes de distinction des tumeurs ≤T2 vs ≥T3 : 83% ; 95%IC [75-88] et 87% ; 95%IC [78-93] ;
- en termes de distinction des tumeurs <T4b vs pT4b : 85% ; 95%IC [63-95] et 98% ; 95%IC [95-99].

Par comparaison à la stadification clinique (cystoscopie, RTUV), l'IRM était plus précise en termes de prédiction des tumeurs ≤T1 vs ≥T2 et de prédiction des tumeurs <T4b vs pT4b.
Aucune variabilité en termes de précision du diagnostic n'a été constatée entre les études par rapport au champ IRM employé, aux modalités de la RTUV, à la date de publication ou aux paramètres du test index (T2 vs DWI vs DCE).
Commentaires du groupe de travail : La méta-analyse a été conduite selon les critères PRISMA : questions cliniques formulées selon PICO ; plusieurs bases de données ont été consultées (Medline, Embase, la Cochrane pour essais et pour revues) ; les études analysées selon la grille QUADAS-2 mais la période de recherche n'est pas retrouvée. Cette étude a l'avantage de s'appuyer uniquement sur l'histologie des pièces opératoires comme comparateur de référence. Il s'agit d'une méta-analyse sur données publiées et non pas sur données individuelles ; de ce fait, un biais de publication ne peut être écarté. Malgré le nombre élevé des études, pour certaines analyses en sous-groupe peu d'études étaient disponibles. De même, la plupart des études présentaient un risque élevé de biais (rétrospective …). Les données étaient hétérogènes notamment de RTUV réalisée avant l'IRM ou non, relecture indépendante ou consensuelle des images IRM.

La séquence fonctionnelle DWI permettrait de distinguer entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes de la vessie ainsi qu'entre les formes agressives et les formes non agressives [Avcu et al. 2011]. Dans cette étude de cas témoins, l'ADC du groupe « cas » (46 tumeurs malignes et 17 bénignes) était significativement plus faible que celle du groupe contrôle (1,0684 ± 0,26 x 10^{-3} mm^2/s vs 2,010 ± 0,11 x 10^{-3} mm^2/s ; p<0,01). Il en était de même pour les cas avec cancer vs les cas avec des lésions bénignes (1,0684 ± 0,26 x 10^{-3} mm^2/s vs 1,803 ± 0,19 x 10^{-3} mm^2/s ; p<0,01) ou pour les haut grade vs bas grade (0,9185 ± 0,20 x 10^{-3} mm^2/s vs 1,281 ± 0,18 x 10^{-3} mm^2/s ; p<0,01). L'analyse des courbes ROC a permis d'identifier un seuil optimal de 1,545 x 10^{-3} mm^2/s permettant de distinguer entre les atteintes malignes et les atteintes bénignes selon les valeurs de l'ADC. Sur la base de cette valeur seuil, la sensibilité et la spécificité étaient de 78,9% et de 85,2%, respectivement. La sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN et la précision de l'IRM-DWI dans le diagnostic des cancers urothéliaux étaient de 100%, 76,5%, 92%, 100% et 93,65% (13+46/63), respectivement.
Commentaires du groupe de travail : Cette étude prospective de cas témoins inclut un faible effectif : 63 cas (46 tumeurs malignes et 17 bénignes) et 20 contrôles sans aucune tumeur. Un champ de 1,5 T a été employé pour tous les patients. La confirmation du diagnostic s'appuie sur l'histologie des prélèvements par cystoscopie et non pas sur celle des pièces opératoires.

Une autre étude confirme la place de la séquence fonctionnelle DWI dans la prédiction des formes agressives [Sevcenco et al. 2014]. Dans cette étude prospective, sur les 43 patients analysés, l'ADC était plus faible chez les « haut grade » par comparaison aux « bas grade » (0,787 x 10^{-3} mm^2/s vs 1,233 x 10^{-3} mm^2/s ; p<0,0001). Il en était de même chez les TVIM par comparaison aux TVNIM (0,759 x 10^{-3} mm^2/s vs 1,120 x 10^{-3} mm^2/s ; p=0,0004) et chez les Ta par comparaison aux T1 (1,211 x 10^{-3} mm^2/s vs 0,938 x 10^{-3} mm^2/s ; p=0,006). En termes de prédiction des TVIM par les valeurs de l'ADC, l'AUC-ROC était de 0,884 ; 95%IC [0,776-0,993] ; p<0,001 ; elle était de 0,906 ; 95%IC [0,814-0,997] ; p<0,001 en termes de prédiction des haut grade et de 0,767 ; 95%IC [0,573-0,961] ; p<0,001 en termes de distinction entre les Ta et les T1.
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une inclusion consécutive de 51 patients (43 analysés) avec suspicion de cancer de la vessie qui ont reçu un champ de 3 T avant RTUV. Les valeurs de l'ADC ont été mesurées par 2 radiologues de manière indépendante et en aveugle des données histologiques. Cette étude est limitée par son faible effectif et par la multiplicité des analyses.

Les performances des images T2W et DWI dans le diagnostic des tumeurs de vessie étaient comparables (Se : 89% ; VPP : 100%), tel que suggéré dans une étude prospective de 47 patients avec suspicion de cancer de vessie à l'imagerie (scanner, cystoscopie) et confirmé sur analyse histologique des pièces opératoires ou des prélèvements cystoscopiques [Halefoglu et al. 2013]. La valeur de l'ADC des tumeurs de vessie était significativement inférieure à celles des structures adjacentes telles que la paroi vésicale non tumorale, les urines, les vésicules séminales et la zone périphérique ou la zone centrale de la prostate (p<0,05).
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective mais de faible effectif. Un champ de 1,5 T a été employé. Il existe un biais de sélection puisque seuls les patients avec cancer de vessie étaient évalués.

Ces mêmes résultats avaient été rapportés chez 104 patients avec cancer de la vessie (suspecté par cystoscopie ou cytologie urinaire) chez lesquels une IRM-DWI et une IRM-T2W ont été réalisées avant RTUV [Kobayashi et al. 2011]. L'IRM-DWI semble détecter les tumeurs de vessie avec une sensibilité équivalente à celle de l'IRM-T2W pour les 2 évaluateurs, respectivement (92,3% et 91,3% vs 91,3% et 89,4%) avec une bonne concordance inter-évaluateurs (0,88), ceci n'était pas le cas pour la T2W (0,67). Toutes les 38 TVIM ont été correctement identifiées par l'IRM-DWI (Se 100%) alors que 2 TVIM étaient manquées par la séquence IRM-T2W (Se : 95%). En revanche, l'IRM-DWI semble sous évaluer le stade avec des taux de faux négatifs de 25% à 27% puisque sur les 22 ou 24 patients qui ont été identifiés avec des TVNIM respectivement par chacun des 2 évaluateurs, 6 étaient confirmées TVIM. Les valeurs de l'ADC étaient significativement plus faibles dans les cancers de « haut grade » par comparaison aux « bas grade » (0,79 x 10^{-3} mm^2/s vs 0,99 x 10^{-3} mm^2/s ; p<0,0001) et les stades T2 par comparaison aux stades T1 et Ta (0,75 vs 0,87 x 10^{-3} mm^2/s vs 1,04 x 10^{-3} mm^2/s ; p<0,0001). Avec un seuil fixé à 0,86 x 10^{-3} mm^2/s, l'ADC permettait de distinguer les cancers agressifs (TVIM et T1 de haut grade) des cancers non agressifs (Ta de bas grade, Ta de haut grade ou T1 de bas grade) (Se : 88% ; Sp : 85% ; précision : 87% ; AUC-ROC : 0,921).
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une inclusion prospective de 117 patients (104 patients / 121 tumeurs analysés) avec suspicion de cancer de la vessie qui ont reçu un champ de 1,5 T avant RTUV. Les images ont été revues par 2 radiologues de manière indépendante en aveugle des données histologiques du patient. Il existe un biais de sélection puisque les

patients étaient inclus sur la base des résultats cystoscopiques et/ou cytologiques et non pas sur la base de confirmation histologique de leur cancer.

Comme dans l'étude précédente suggérant la corrélation de l'ADC seule avec le stade tumoral [Kobayashi et al. 2011], une autre étude rapporte la valeur ajoutée de l'association des 2 paramètres, taille tumorale et ADC, avant RTUV ou cystectomie [Rosenkrantz et al. 2013]. En effet, en analyse multivariée, la taille tumorale et l'ADC étaient significativement indépendants en termes de prédiction du stade tumoral ($p \leq 0,043$) et présentent une amélioration de l'AUC-ROC lorsqu'ils étaient associés (0,804 vs 0,765 pour l'ADC seule et 0,775 pour la taille tumorale seule) mais toutefois de manière non significative probablement en raison du faible effectif ($p \geq 0,601$). Les tumeurs de haut grade avaient une ADC significativement inférieure à celle des bas grade ($p=0,023$) mais n'avaient pas de différence significative en termes de taille tumorale ou de T2 normalisé (AUC-ROC : 0,902 vs 0,603 vs 0,725).
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude rétrospective de faible effectif de patients (n=37) avec cancer confirmé de vessie qui avaient reçu une IRM (1,5 T). Les tumeurs de haut grade étaient majoritaires (92%) limitant ainsi les comparaisons en termes de grade tumoral. Tous les paramètres inclus dans l'analyse multivariée ne sont pas identifiables.

La même équipe rapporte plus tard la valeur de l'ADC en tant que biomarqueur de prédiction de l'agressivité tumorale, notamment de l'invasion (stade tumoral) et de la prolifération (Ki-67) [Kobayashi et al. 2014]. Dans cette étude, l'IRM-DWI 1,5 T (b0, b500, b1000 et b2000 s/mm^2) a été prospectivement réalisée avant RTUV chez 132 patients atteints de cancer de vessie et comparée aux données clinico-pathologiques ainsi qu'au biomarqueur Ki-67. Les valeurs de l'ADC étaient significativement plus faibles dans les tumeurs avec des taux de Ki-67 élevés (vs Ki-67 <29% ; $p<0,0001$), dans les tumeurs sessiles (vs papillaires ; $p=0,0008$), dans les tumeurs les plus larges (vs <3 cm ; $p=0,028$), de haut grade ($p<0,0001$) ou de stade élevé (Ta vs T1 vs ≥T2 ; $p<0,0001$). En analyse multivariée, le stade tumoral et le Ki-67 étaient significativement prédicteurs de l'ADC ($p<0,0001$ et $p=0,0016$, respectivement).
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une inclusion prospective de 132 patients avec cancer de la vessie qui ont reçu un champ de 1,5 T à environ 2 semaines avant la RTUV. La majorité des tumeurs (98,5%) étaient de haut grade (G2-G3). La population était hétérogène avec une majorité de primodiagnostic (93,2%).

Il en était de même dans une autre étude de cas témoins de 45 patients avec suspicion de cancer de la vessie pour cause d'hématurie et de 30 patients volontaires sans signe d'hématurie [Daggulli et al. 2011]. Cette étude suggère que l'IRM-DWI et les valeurs de l'ADC auraient une place dans le diagnostic, la stadification et la classification histopathologique des tumeurs de vessie. En effet, les valeurs moyennes de l'ADC des tumeurs bénignes et des tumeurs malignes étaient significativement plus faibles que celles des parois vésicales adjacentes à ces tumeurs et celles des parois vésicales des sujets sains, et ce pour les 3 gradients (b100, b600 et b1000) ($p<0,05$). En revanche, cette différence entre les valeurs moyennes de l'ADC n'était pas significative entre les lésions bénignes et les lésions malignes. Les valeurs moyennes de l'ADC des TVIM étaient significativement plus faibles que les tumeurs superficielles et enfin celles des tumeurs à cellules transitionnelles étaient significativement supérieures à celles des carcinomes épidermoïdes. Les images d'IRM-DWI, comparées aux résultats cystoscopiques et aux résultats histologiques, permettent de diagnostiquer correctement 33/35 tumeurs (94%) et de considérer à tort comme étant

malignes 4 / 10 lésions bénignes (Se : 94,2% ; Sp : 85,0% ; VPP : 84,6% ; VPN : 94,4% ; précision : 89,3%).
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective de cas-témoins mais de faible effectif ; seulement 10 lésions bénignes ont été détectées dans le groupe « cas ». Un champ de 1,5 T a été employé pour tous les patients. Les images ont été revues par 2 radiologues de manière indépendante en aveugle des données cystoscopiques.

La séquence DWI de l'IRM permettrait de prédire le risque d'invasion musculaire (<pT2 vs ≥pT2) (Se : 100% ; Sp : 86% ; VPP : 93% ; VPN : 100% ; AUC-ROC : 0,95) et/ou d'atteinte péri-vésicale (Se ; 80% ; Sp : 80% ; VPP : 80% ; VPN : 80% ; AUC-ROC : 0,8) ou ganglionnaire (N0 vs N1-2) (Se : 86% ; Sp : 100% ; VPP : 100% ; VPN : 93% ; AUC-ROC : 0,95), tel que suggéré dans une étude de 20 patients avec TVIM de haut grade (G2-G3) candidats à une cystectomie [Lista et al. 2013]. La concordance entre l'IRM et l'histologie était de 0,89 en termes de prédiction de l'invasion tumorale, de 0,6 en termes de prédiction d'atteinte vésicale et de 0,89 en termes de prédiction d'atteinte ganglionnaire. Les valeurs de l'ADC permettraient de distinguer entre les tumeurs de haut grade et les tumeurs de bas grade ($0,95 \times 10^{-3}$ mm^2/s vs $1,4 \times 10^{-3}$ mm^2/s ; p=0,08).
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective de faible effectif. Les patients avaient reçu une RTUV à moins d'un mois avant l'IRM (1,5 T), ce qui aurait pu impacter les résultats de ce dernier examen (ex : inflammation après RTUV).

► Suivi

Tumeurs résiduelles

La faisabilité de l'IRM-DWI, dans le suivi des patients avec tumeurs superficielles de la vessie notamment pour distinguer entre les tumeurs résiduelles et les éventuelles altérations inflammatoires ou fibrotiques après RTUV ou chimiothérapie intravésicale, a été évaluée pour la première fois chez 47 patients [El-Assmy et al. 2012]. L'IRM-DWI, réalisée avant cystoscopie, visualisait 32 / 34 lésions détectées par cystoscopie chez 24 patients (2 faux négatifs) ; parmi les 23 patients sans atteinte tumorale d'après la cystoscopie, l'IRM-DWI en visualisait à tort chez 2 patients (2 faux positifs). Les performances étaient donc caractérisées par une sensibilité de 91,6% (22/24), une spécificité de 91,3% (21/23), une VPP de 91,6% (22/24) et une VPN de 91,3% (21/23).
Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude prospective mais de faible effectif, les images ont été interprétées par 2 radiologues en aveugle des données cystoscopiques. Tous les patients ont reçu un champ de 1,5 T. La référence était la cystoscopie et non pas les données histologiques. Il n'est pas précisé si l'IRM était réalisée avant tout traitement ou non. Cette étude évalue des lésions relativement volumineuses, ce qui n'est plus la caractéristique actuelle des tumeurs vésicales. Le protocole d'acquisition (patients de 2011) n'est plus d'actualité avec une diffusion en coupes de 5 mm et l'absence d'injection de produit de contraste.

Récidive/Progression

Aujourd'hui, le risque de récidive/progression est défini selon 3 catégories (faible, intermédiaire, élevé) dictées par un score préconisé dans les recommandations européennes de 2011 pour la prise en charge des patients après leur RTUV (cf. Figure 51). Or, la prédiction de ce risque de récidive/progression avant RTUV par les valeurs

de l'ADC de la tumeur index voire par l'IRM multi-séquences aurait l'avantage d'épargner à certains patients des RTUV répétées pour stadification tel que suggéré dans les études analysées ci-après.

FIGURE 51 : SCORES DE RECIDIVE/PROGRESSION SELON L'EAU 2011 [SYLVESTER ET AL. 2006]

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumors		
Single	0	0
2 to 7	3	3
≥8	6	3
Tumor size		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤1 rec/yr	2	2
>1 rec/yr	4	2
T category		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total score	0–17	0–23

Recurrence score	Prob recurrence 1 year (95% CI)	Prob recurrence 5 years (95% CI)
0	15% (10%, 19%)	31% (24%, 37%)
1–4	24% (21%, 26%)	46% (42%, 49%)
5–9	38% (35%, 41%)	62% (58%, 65%)
10–17	61% (55%, 67%)	78% (73%, 84%)
Progression score	**Prob progression 1 year (95% CI)**	**Prob progression 5 years (95% CI)**
0	0.2% (0%, 0.7%)	0.8% (0%, 1.7%)
2–6	1.0% (.4%, 1.6%)	6% (5%, 8%)
7–13	5% (4%, 7%)	17% (14%, 20%)
14–23	17% (10%, 24%)	45% (35%, 55%)

Recurrence score	Recurrence risk group
0	Low risk
1-9	Intermediate risk
10-17	High risk
Progression score	**Progression risk group**
0	Low risk
2-6	Intermediate risk
7-23	High risk

Dans ce contexte, une étude rapporte que l'ADC calculée sur la base des images IRM-DWI permettrait de prédire la récidive/progression après RTUV pour TVNIM ; la corrélation entre la valeur de l'ADC et le score de récidive/progression était significative (p<0,01 pour les deux) [Kikuchi et al. 2017]. Un seuil optimal de l'ADC pour la prédiction de chacun des groupes à risque a été déterminé ; il était de :

- 1,365 x 10^{-3} mm^2/s pour la distinction entre le groupe à faible risque de récidive et le groupe à risque intermédiaire (Se : 100% ; Sp : 97,4% ; VPP : 66,7% ; VPN : 100%)
- 1,024 x 10^{-3} mm^2/s pour la distinction entre le groupe à risque de récidive intermédiaire et le groupe à haut risque (Se : 47,4% ; Sp : 100% ; VPP : 100% ; VPN : 4,8%=1/21)
- 1,252 x 10^{-3} mm^2/s pour la distinction entre le groupe à faible risque de progression et le groupe à risque intermédiaire (Se : 83,3% ; Sp : 81,3% ; VPP : 62,5% ; VPN : 92,9%)
- 0,955 x 10^{-3} mm^2/s pour la distinction entre le groupe à risque de progression intermédiaire et le groupe à haut risque (Se : 87,5% ; Sp : 63,2% ; VPP : 66,7% ; VPN : 85,7%)

Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude rétrospective, l'effectif était faible (58 patients inclus / 41 analysés dont 2 exclus a posteriori). Il s'agit de patients avec TVNIM identifiées à l'IRM (1,5 T), réalisée avant RTUV (délai moyen : 21±10 jours). Parmi 39 cas, 16 récidives ont été notées au bout de 14,94±16,27 mois en moyenne et 11 progressions ont été observées au bout de 15,63±19,14 mois en moyenne. Le score de l'EAU, ici employé, était validé sur une population mixte (primodiagnostic et récidive), ce qui n'est pas le cas de la population de l'étude (exclusivement primodiagnostic).

Comme précédemment rapporté pour les tumeurs résiduelles [El-Assmy et al. 2012], la séquence DWI aurait aussi une place pour distinguer entre une éventuelle récidive et une inflammation ou une fibrose après RTUV ou cystectomie [Wang et al. 2014]. Dans cette étude, une IRM a été réalisée à 3 mois - 7 ans de la résection de la tumeur vésicale chez 11 patients avec suspicion d'une récidive. Le diagnostic d'une éventuelle récidive a été confirmée sur prélèvements de 27 lésions de re RTUV ou de cystectomie à distance de 2 semaines de l'IRM. Les performances de la séquence DWI en termes de détection des récidives étaient supérieures à celles de la DCE (Se : 100% vs 81,3% ; Sp : 81,8% vs 27,3% ; VPP : 88,9 vs 54,2% ; AUC-ROC : 0,909 vs 0,517 ; p<0,05 ; kappa : 0,927 vs 0,799). Les valeurs de l'ADC étaient significativement plus faibles en cas de récidive par comparaison à l'inflammation ou aux fibroses postopératoires (0,697±0,219 vs 1,019±0,143 ; p<0,05).
Commentaires du groupe de travail : Il s'agit d'une étude prospective mais de faible effectif (11 patients).

La valeur de l'ADC avant traitement permettrait de prédire la récidive d'un cancer de la vessie après RTUV [Funatsu et al. 2012]. Dans cette étude, les patients avec des tumeurs superficielles de la vessie ont été identifiés et les valeurs de l'ADC de ceux ayant observé une récidive (14/44 patients) ont été comparées à celles des patients sans récidive après un suivi moyen de 25 mois (1,08 x 10^{-3} mm^2/s vs 1,28 x 10^{-3} mm^2/s ; p=0,003). En analyse multivariée, après ajustement sur la taille tumorale et les groupes à risque, la valeur de l'ADC (seuil optimal de 1,13 x 10^{-3} mm^2/s) était un facteur indépendant en termes de prédiction de la récidive (OR=6,3 ; 95%IC [1,23-32,2] ; p=0,027).
Commentaires du groupe de travail : Dans cette étude rétrospective, les dossiers de 208 patients qui ont reçu de manière consécutive une IRM de la vessie ont été revus ; 44 patients ont été retenus pour analyse. La récidive est confirmée par analyse histologique des

prélèvements cystoscopiques. Seuls les patients T1 G3 étaient traités par instillations vésicales au BCG. A noter que tous les paramètres pertinents n'ont pas été inclus dans l'analyse multivariée (stade tumoral, grade, multiplicité focale, âge, …). Le suivi de 25 mois en moyenne n'est pas pertinent cliniquement.

La valeur de l'IRM multi séquences dans la prédiction d'une récidive a été évaluée pour la première fois dans une étude rétrospective [Rosenkrantz et al. 2016]. Les performances des 3 séquences, seules ou associées par 2 ou toutes les 3, semblent modérées (évaluateur 1 / évaluateur 2) :

- T2WI : Se : 53% / 73% ; Sp : 86% / 62%
- T2WI+DWI : Se : 67% / 73% ; Sp : 86% / 67%
- T2WI+CE-T1WI : Se : 60% / 73% ; Sp : 71% / 57%
- T2WI, DWI et CE-T1WI : Se : 67% / 73% ; Sp : 81% / 62%

Les faux positifs (faible spécificité) ont été surtout notés pour la séquence T2WI+CE-T1WI ; la plupart chez les patients avec une histoire de BCG. Globalement, les 2 évaluateurs ont manqué la détection d'une seule tumeur pT1 de haut grade.

Commentaires du groupe de travail : *Dans cette étude rétrospective, une IRM-mp était réalisée après la RTUV chez 36 patients dont 24 avaient reçu des instillations de BCG. La récidive était confirmée par analyse histologique des prélèvements cystoscopiques à moins de 3 mois de l'IRM (délai médian : 12 jours). Les clichés d'IRM ont été relus par 2 radiologues sans connaissance des résultats cystoscopiques. Les faux négatifs ne pouvaient pas être vérifiés puisque seules les tumeurs suspectées à la cystoscopie ont été prélevées pour analyse histologique (23/36 patients) dont 15/36 étaient positives. Le délai entre RTUV et IRM n'est pas précisé. Le protocole est discutable à la fois au niveau du nombre et du choix des plans de coupe mais aussi par une séquence diffusion avec des épaisseurs de coupe de 6-8 mm et une injection de produit de contraste peu utile dans la mesure où l'acquisition est réalisée 4 minutes après l'administration et ne détectera par conséquent aucune lésion un tant soit peu plane.*

Conclusion : Dans le diagnostic initial des cancers de la vessie, le score VI-RADS présente de bonnes performances diagnostiques pour distinguer entre TVIM et TVNIM, avec une bonne concordance inter-observateurs (niveau de preuve élevé). L'IRM-mp aurait donc une place dans la stadification initiale avant cystoscopie pour une prise en charge clinique optimale.

La séquence de diffusion DWI avec calcul de l'ADC aurait une valeur ajoutée pour améliorer l'estimation de l'agressivité de la tumeur et donner une indication sur le risque de récidive (niveau de preuve moyen).

Dans le suivi, les performances de l'IRM pour éviter la cystoscopie de second look restent à confirmer par des études prospectives de plus grande puissance.

Le groupe de travail souligne l'importance de la mise en place d'études permettant d'objectiver les performances de l'IRM de vessie par comparaison à la cytologie classique et aux autres biomarqueurs urinaires notamment dans le suivi des patients pris en charge pour TVNIM, compte-tenu de l'absence de données sur cette question.

FIGURE 52 : IRM-MP : SYNTHESE DES RESULTATS

Référence Type d'étude Nb de patients	Seuil	Se%	Sp%	VPP%	VPN%	AUC-ROC	kappa
IRM-mp - Détection des TVIM (discrimination entre TVNIM et TVIM)							
[Ueno et al. 2019] Rétrospective 74 pts	VI-RADS ≥3	76%	93%	-	-	0,90	0,85[57]
	VI-RADS ≥4	88%	77%	-	-		
[Barchetti et al. 2019] Rétrospective 75 pts	VI-RADS ≥3	91% et 82%	89% et 85%	77% et 69%	96% et 92%	0,926 et 0,873	0,731
	VI-RADS ≥4	82% et 77%	94% et 89%	86% et 74%	93% et 91%		
[Wang et al. 2019] Rétrospective 340 pts	VI-RADS≥3	87,1% ; 95%IC [78-93]	96,5% ; 95%IC [93-98]	87,1%	96,5%	0,94	-
[Makboul et al. 2019] Prospective 50 pts	VI-RADS ≥3	78%	88%	78%	88%	0,83	0,87
[Kim 2020] Rétrospective 297 pts	VI-RADS ≥3	94,6%	43,9%	51,6%	63,7%	-	-
	VI-RADS ≥4	91,3%	76,0%	83,3%	78,9%	-	-
[Hong et al. 2020] Rétrospective 32 patients	VI-RADS ≥4	90%	100%	100%	98,3%	0,95	0,979[58]
[Carando et al. 2020] Synthèse méthodique	VI-RADS ≥3	78–91,9%	85–91%	69–78%	88–97,1%	-	-
	VI-RADS ≥2	77–94,6%	43,9–96,5%	51,6–86%	63,7–93%	-	-
[Del Giudice et al. 2020a] Prospective 231 pts	VI-RADS ≥3	91,9% ; 95%IC [82,2-97,3]	91,1% ; 95%IC [85,8-94,9]	77,5% ; 95%IC [65,8-86,7]	97,1% ; 95%IC [93,3-99,1]	0,94 ; 95%IC [0,91-0,97]	0,81
[Ueno et al. 2021]	VI-RADS ≥4	74,1%[59] / 63,9%[60]	94,1% / 86,4%	93,1 / 83,5%	78,7% vs 69,2%		

[57] Coefficient de corrélation interclasses

[58] Coefficient de corrélation interclasses

[59] Evaluateurs expérimentés

[60] Evaluateurs non expérimentés

Rétrospective 91 pts	VI-RADS ≥3	83,4% / 82,0%	77,3% / 73,9%	80,3% / 77,0%	79,7% / 79,3%	0,88 ; 95%IC [0,84-0,91] / 0,84 ; 95%IC [0,78-0,89]	0,55 – 0,75
	VI-RADS ≥3 détection TVIM parmi TVNIM à haut grade (Ta – T1) pour éviter une seconde RTUV	85% ; 95%IC [62,1-96,8]	93,6%; 95%IC [86,6-97,6]	74,5% ; 95%IC [52,4-90,1]	96,6% ; 95%IC [90,5-99,3]	0,93 ; 95%IC [0,87-0,97]	

FIGURE 53 : IRM – SEQUENCES DWI/ADC/T2WI : SYNTHESE DES RESULTATS

Référence Type d'étude Nb de patients	Seuil	Critère de jugement	Se%	Sp%	VPP%	VPN%	AUC-ROC	kappa
Séquence DWI								
[Avcu et al. 2011]	ADC (seuil 1,545 x 10^{-3} mm^2/s)	Cancer vs pas de cancer 1,0684 ± 0,26 x 10^{-3} mm^2/s vs 1,803 ± 0,19 x 10^{-3} mm^2/s ; p<0,01	78,9%	85,2%	-	-	-	-
		Haut grade vs bas grade	0,9185 ± 0,20 x 10^{-3} mm^2/s vs 1,281 ± 0,18 x 10^{-3} mm^2/s ; p<0,01				-	-
	DWI	Cancer vs pas de cancer	100%	76,5%	92%	100%	-	-
[Daggulli et al. 2011]	DWI	Cancer vs sans cancer	94,2%	85,0%	84,6%	94,4%	-	-
[Kobayashi et al. 2011]	DWI	Cancer vs pas de cancer	92,3% et 91,3% Concordance : 0,88	-	-	-	-	-
	T2W		91,3% et 89,4% Concordance : 0,67	-	-	-	-	-
	DWI	Détection TVIM	100%	-	-	-	-	-
	T2W		95%	-	-	-	-	-
	DWI	TVNIM vs TVIM	-	-	Parmi 22 TVNIM sur IRM, 6 confirmées TVIM		-	-
	ADC	Haut grade vs bas grade	0,79 x 10^{-3} mm^2/s vs 0,99 x 10^{-3} mm^2/s ; p<0,0001					-
		T2 vs T1 vs Ta	0,75 vs 0,87 x 10^{-3} mm^2/s vs 1,04 x 10^{-3} mm^2/s ; p<0,0001					-

	ADC (seuil : 0,86 x 10^{-3} mm^2/s)	(TVIM et T1 de haut grade) vs (Ta de bas grade, Ta de haut grade ou T1 de bas grade)	88%	85%	-	-	0,921	-
[Funatsu et al. 2012] Rétrospective 208 pts	ADC (DWI)	Récidive vs sans récidive	1,08 x 10^{-3} mm^2/s vs 1,28 x 10^{-3} mm^2/s ; p=0,003				Analyse multivariée (seuil : 1,13 x 10^{-3} mm^2/s) -> OR=6,3 ; 95%IC [1,23-32,2] ; p=0,027	
[Halefoglu et al. 2013]	T2W	Cancer vs sans cancer	89%	-	100%	-	-	-
	DWI		89%	-	100%	-	-	-
[Rosenkrantz et al. 2013]	ADC+taille tumorale vs ADC seule vs taille tumorale seule	Prédiction stade tumoral	-	-	-	-	0,804 vs 0,765 vs 0,775 ; p≥0,601	
[Lista et al. 2013]	ADC (DWI)	<pT2 vs ≥pT2	100%	86%	93%	100%	0,95	-
		atteinte péri-vésicale	80%	80%	80%	80%	0,8	-
		N0 vs N1-2	86%	100%	100%	93%	0,95	-
		Haut grade vs bas grade	0,95 x 10^{-3} mm^2/s vs 1,4 x 10^{-3} mm^2/s ; p=0,08				-	-
[Sevcenco et al. 2014]	ADC (DWI)	Haut grade vs bas grade	0,787 x 10^{-3} mm^2/s vs 1,233 x 10^{-3} mm^2/s ; p<0,0001				0,906 ; 95%IC [0,814-0,997] ; p<0,001	-
		TVNIM vs TVIM	0,759 x 10^{-3} mm^2/s vs 1,120 x 10^{-3} mm^2/s ; p=0,0004				0,884 ; 95%IC [0,776-0,993] ; p<0,001	-
		Ta vs T1	1,211 x 10^{-3} mm^2/s vs 0,938 x 10^{-3} mm^2/s ; p=0,006				0,767 ; 95%IC [0,573-0,961] ; p<0,001	-
[Kobayashi et al. 2014]	ADC (DWI)	Ki-67<29% vs ≥29%	0,94 (0,85–1,07) vs 0,75 (0,66–0,85) ; p <0,0001				-	-
		tumeurs papillaires vs sessiles	0,88 (0,78–1,06) vs 0,75 (0,66–0,87) ; p= 0,0008				-	-
		< 3 cm vs ≥ 3 cm	0,87 (0,77–1,00) vs 0,79 (0,66–0,93) ; p=0,028				-	-
		G1 vs G2 vs G3	1,02 (0,96–1,08) vs 0,92 (0,83–1,07) vs 0,75 (0,63–0,87) ; p <0,0001				-	-
		Ta vs T1 vs ≥T2	1,00 (0,92–1,14) vs 0,83 (0,75–0,92) vs 0,74 (0,62–0,85) ; p <0,0001				-	-
[Zhai et al. 2015]	IRM-DWI	≤T1 vs ≥T2 IRM > stadification clinique (cystoscopie, RTUV)	87% ; 95%IC [82-91]	79% ; 95%IC [72-85]	-	-	-	

		T vs T0	65% ; 95%IC [23-92]	90% ; 95%IC [83-94]	-	-	-	-
		≤T2 vs ≥T3	83% ; 95%IC [75-88]	87% ; 95%IC [78-93]	-	-	-	-
		<T4b vs pT4b IRM > stadification clinique (cystoscopie, RTUV)	85% ; 95%IC [63-95]	98% ; 95%IC [95-99]	-	-	-	-
Suivi								
[El-Assmy et al. 2012] Prospective 47 pts	DWI	Tumeurs résiduelles	91,6%	91,3%	91,6%	91,3%	-	
[Rosenkrantz et al. 2016] Rétrospective 36 pts	T2WI	Risque de récidive évaluateur 1 / évaluateur 2	53% / 73%	86% / 62%	-	-	-	-
	T2WI+DWI		67% / 73%	86% / 67%	-	-	-	-
	T2WI+CE-T1WI		60% / 73%	71% / 57%	-	-	-	-
	T2WI + DWI + CE-T1WI		67% / 73%	81% / 62%	-	-	-	-
[Kikuchi et al. 2017] Rétrospective 58 pts	ADC (DWI)	faible risque de récidive vs risque intermédiaire (seuil : 1,365 x 10^{-3} mm^2/s)	100%	97,4%	66,7%	100%	-	
		risque de récidive intermédiaire vs haut risque (seuil : 1,024 x 10^{-3} mm^2/s)	47,4%	100%	100%	4,8%=1/21	-	
		faible risque de progression vs risque intermédiaire (seuil : 1,252 x 10^{-3} mm^2/s)	83,3%	81,3%	62,5%	92,9%	-	
		risque de progression intermédiaire vs haut risque (seuil : 0,955 x 10^{-3} mm^2/s)	87,5%	63,2%	66,7%	85,7%	-	

6.16 Synthèse : comparaison entre biomarqueurs et cytologie

Ce tableau est à interpréter avec prudence compte tenu de la variabilité entre les études en termes de population, comparateur (avant cytologie, après cytologie, avant cystoscopie, après cystoscopie), effectif, design de l'étude, valeur seuil, modalité de collecte des urines (à la miction, par lavages ou manipulations par dispositif urinaire), délai maximal admis entre les mesures des biomarqueurs et l'histologie, référence (cystoscopie, biopsie ou pièce de RTUV, la prévalence des cancers et notamment des cancers de haut grade impactant la VPN, instillations antérieures de BCG ou contextes inflammatoires ou infectieux …)

Biomarqueurs	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Primodiagnostic				
Cytologie urinaire	83,4 [Todenhofer et al. 2012] 27 [Dogan et al. 2013] 40,5 [Hwang et al. 2011]	83,1 [Todenhofer et al. 2012] 96 [Dogan et al. 2013] 99,7 [Hwang et al. 2011]	94,1 [Todenhofer et al. 2012] 82 [Dogan et al. 2013]	38,7 [Todenhofer et al. 2012] 68 [Dogan et al. 2013]
Cxbladder	82 [Chou et al. 2015] 82 [Sathianathen et al. 2018]	85 [Chou et al. 2015] 85 [Chou et al. 2015; O'Sullivan et al. 2012; Sathianathen et al. 2018]		
BTA TRAK™ quantitatif	76 [Chou et al. 2015]	53 [Chou et al. 2015]		
BTA stat® qualitatif	76 [Chou et al. 2015] 67% [Sathianathen et al. 2018]	78 [Chou et al. 2015] 68 [Sathianathen et al. 2018]		
NMP22 BC® quantitatif	67 [Chou et al. 2015] 79 [Sathianathen et al. 2018]	77 [Chou et al. 2015] 76 [Sathianathen et al. 2018]		
NMP22® BladderChek® Test qualitatif	47 [Chou et al. 2015] 82 [Kehinde et al. 2011] 79,2 [Todenhofer et al. 2012] 70 [Dogan et al. 2013] 40,5 [Hwang et al. 2011]	93 [Chou et al. 2015] 67 [Kehinde et al. 2011] 34,5 [Todenhofer et al. 2012] 80 [Dogan et al. 2013] 96,3 [Hwang et al. 2011]	86,5 [Todenhofer et al. 2012] 68 [Dogan et al. 2013]	76,1 [Todenhofer et al. 2012] 81 [Dogan et al. 2013]

	70 [Sathianathen et al. 2018]	85 [Sathianathen et al. 2018]		
ImmunoCyt™ / uCyt1+™	85 [Chou et al. 2015] 79,8 [Todenhofer et al. 2012] 85 [Odisho et al. 2013] 83 [Sathianathen et al. 2018]	83 [Chou et al. 2015] 75,0 [Todenhofer et al. 2012] 59 [Odisho et al. 2013] 87 [Sathianathen et al. 2018]	93,7 [Todenhofer et al. 2012]	55,6 [Todenhofer et al. 2012] 94 [Odisho et al. 2013]
UroVysion Bladder Cancer Kit®	73 [Chou et al. 2015] 74,3 [Todenhofer et al. 2012] 69 [Sathianathen et al. 2018]	95 [Chou et al. 2015] 48 [Kehinde et al. 2011] 81,9 [Todenhofer et al. 2012] 78 [Sathianathen et al. 2018]	92,8 [Todenhofer et al. 2012]	49,4 [Todenhofer et al. 2012]
Suivi : détection récidive / progression				
Cytologie urinaire	33 [Pichler et al. 2018] Bas grade : 13 [Pichler et al. 2018] Haut grade : 83 [Pichler et al. 2018] pTa : 21 [Pichler et al. 2018] 30 [Valenberg et al. 2019] Bas grade : 5,3 [Valenberg et al. 2019] Haut grade : 50 [Valenberg et al. 2019] 11,5 [D. Elia et al. 2019] Bas grade : 4,4 [D. Elia et al. 2019] Haut grade : 57 [D. Elia et al. 2019] 27 [Trenti et al. 2020]	91 [Pichler et al. 2018] 90 [Valenberg et al. 2019] Haut grade : 91 [Valenberg et al. 2019] 97 [D. Elia et al. 2019] 98,82 [Trenti et al. 2020]	41 [Valenberg et al. 2019] Haut grade : 37 [Valenberg et al. 2019]	76 [Pichler et al. 2018] 86 [Valenberg et al. 2019] Haut grade 94 [Valenberg et al. 2019] 83,56 [Trenti et al. 2020]

	Bas grade : 13 [Trenti et al. 2020] Haut grade : 47,3 [Trenti et al. 2020] 37 [Smrkolj et al. 2011] 25 [Dogan et al. 2013] 35,4 [Hwang et al. 2011] 14,3 [Galvan et al. 2011] 80 [Fernandez et al. 2012] 29,1 [Dimashkieh et al. 2013]	100 [Smrkolj et al. 2011] 97 [Dogan et al. 2013] 99,2 [Hwang et al. 2011] 99,5 [Galvan et al. 2011] 85,6 [Fernandez et al. 2012] 96,9 [Dimashkieh et al. 2013]	75 [Dogan et al. 2013] 80,0 [Galvan et al. 2011] 10,7 [Fernandez et al. 2012] [Dimashkieh et al. 2013]64	80 [Dogan et al. 2013] 88,9 [Galvan et al. 2011] 99,5 [Fernandez et al. 2012] 87,5 [Dimashkieh et al. 2013]
Xpert®Bladder	84 [Pichler et al. 2018] Bas grade : 77 [Pichler et al. 2018] Haut grade : 100 [Pichler et al. 2018] pTa : 82 [Pichler et al. 2018] 74 [Valenberg et al. 2019] Bas grade : 63 [Valenberg et al. 2019] Haut grade : 83 [Valenberg et al. 2019] 46,2 [D. Elia et al. 2019] Bas grade : 40 [D. Elia et al. 2019] Haut grade 85,7 [D. Elia et al. 2019]	91 [Pichler et al. 2018] 80 [Valenberg et al. 2019] Haut grade : 76 [Valenberg et al. 2019] 77 [D. Elia et al. 2019] 76,4 [Trenti et al. 2020]	44 [Valenberg et al. 2019] Haut grade : 28 [Valenberg et al. 2019]	93 [Pichler et al. 2018] 93 [Valenberg et al. 2019] Haut grade : 98 [Valenberg et al. 2019] 89,35 [Trenti et al. 2020]

	66,3 [Trenti et al. 2020] Bas grade : 57,4 [Trenti et al. 2020] Haut grade : 78,9 [Trenti et al. 2020] 22 [Lotan et al. 2017]			87 [Lotan et al. 2017]
Cxbladder	91 [Lotan et al. 2017] Ta : 89 [Lotan et al. 2017] Tis : 97 [Lotan et al. 2017] ≥T1 : 100 [Lotan et al. 2017] Bas grade : 84 [Lotan et al. 2017] Haut grade : 97 [Lotan et al. 2017]			96 [Lotan et al. 2017]
BTA TRAK™ quantitatif	50 – 62 [Soria et al. 2018] 58 [Chou et al. 2015]	68 – 87 [Soria et al. 2018] 79 [Chou et al. 2015]	45,4 [Soria et al. 2018]	88,4 [Soria et al. 2018]
BTA stat® qualitatif	40 – 72 [Soria et al. 2018] 60 [Chou et al. 2015]	29 – 96 [Soria et al. 2018] 76 [Chou et al. 2015]	40 – 88 [Soria et al. 2018]	38 – 76,9 [Soria et al. 2018]
NMP22 BC® quantitatif	24 – 81 [Soria et al. 2018] 61 [Chou et al. 2015] 45,2 [Smrkolj et al. 2011] 26 [Lotan et al. 2017]	49 – 100 [Soria et al. 2018] 71 [Chou et al. 2015] 75 [Smrkolj et al. 2011]	31 – 100 [Soria et al. 2018]	59 – 91 [Soria et al. 2018] 87 [Lotan et al. 2017]
NMP22® BladderChek® Test qualitatif	11 - 85,7 [Soria et al. 2018] 70 [Chou et al. 2015] 57 [Kehinde et al. 2011] 17,7 [Smrkolj et al. 2011] 33 [Dogan et al. 2013] 22,5 [Hwang et al. 2011] 11 [Lotan et al. 2017]	77 – 100 [Soria et al. 2018] 83 [Chou et al. 2015] 67 [Kehinde et al. 2011] 100 [Smrkolj et al. 2011] 76 [Dogan et al. 2013] 97,9 [Hwang et al. 2011]	18,2 – 100 [Soria et al. 2018] 31 [Dogan et al. 2013]	61,9 – 93,9 [Soria et al. 2018] 78 [Dogan et al. 2013] 86 [Lotan et al. 2017]
ImmunoCyt™ / uCyt1+™	50 – 85 [Soria et al. 2018] 75 [Chou et al. 2015] 73 [Odisho et al. 2013] Bas grade : 75 [Odisho et al. 2013]	62 – 86 [Soria et al. 2018] 76 [Chou et al. 2015] 49 [Odisho et al. 2013] Bas grade : 50 [Odisho et al. 2013]	26 – 72 [Soria et al. 2018]	81 – 93 [Soria et al. 2018] 80 [Odisho et al. 2013] Bas grade : 82 [Odisho et al. 2013]

	Haut grade : 74 [Odisho et al. 2013]	Haut grade : 44 [Odisho et al. 2013]		Haut grade : 79 [Odisho et al. 2013]
UroVysion Bladder Cancer Kit®	13 – 100 [Soria et al. 2018] 55 [Chou et al. 2015] 80-85 [Kehinde et al. 2011] 51 [Valenberg et al. 2019] Bas grade : 21 [Valenberg et al. 2019] Haut grade : 75 [Valenberg et al. 2019] 94 [Fritsche et al. 2010] Cis : 95 [Fritsche et al. 2010] 92 [Galvan et al. 2011] 85,7 [Fernandez et al. 2012] 61,9 [Dimashkieh et al. 2013] 33 [Lotan et al. 2017]	63 – 100 [Soria et al. 2018] 80 [Chou et al. 2015] 48 [Kehinde et al. 2011] 80 [Valenberg et al. 2019] Haut grade : 79 [Valenberg et al. 2019] 93 [Fritsche et al. 2010] 92,7 [Galvan et al. 2011] 86,5 [Fernandez et al. 2012] 89,7 [Dimashkieh et al. 2013]	21 – 83 [Soria et al. 2018] 36 [Valenberg et al. 2019] Haut grade : 29 [Valenberg et al. 2019] 53,5 [Galvan et al. 2011] 23,1 [Fernandez et al. 2012] 53,9 [Dimashkieh et al. 2013]	67,9 – 100 [Soria et al. 2018] 88 [Valenberg et al. 2019] Haut grade : 97 [Valenberg et al. 2019] 97,2 [Galvan et al. 2011] 99,2 [Fernandez et al. 2012] 92,4 [Dimashkieh et al. 2013] 92 [Lotan et al. 2017]
Population hétérogène : diagnostic + suivi				
Cytologie urinaire	57,9 [Garcia-Velandria et al. 2014] 35 [Dogan et al. 2013] 38,1 [Hwang et al. 2011] Bas grade : 13,2% [Hwang et al. 2011]	82,9 [Garcia-Velandria et al. 2014] 97 [Dogan et al. 2013] 97,6 [Hwang et al. 2011]	80 [Dogan et al. 2013] 70,4 [Hwang et al. 2011]	80 [Dogan et al. 2013] 99,0 [Hwang et al. 2011]

	Haut grade : 74,0% [Hwang et al. 2011] 40 [Al-Maghrebi et al. 2012] 66 [Arora et al. 2010] Bas grade : 56 [Arora et al. 2010] Haut grade : 84 [Arora et al. 2010] 34,5 [Comploj et al. 2013] Grade 1 : 8 [Comploj et al. 2013] Grade 2 : 36 [Comploj et al. 2013] Grade 3 : 73 [Comploj et al. 2013] pTis : 79 [Comploj et al. 2013] pTa : 19 [Comploj et al. 2013] pT1 : 63 [Comploj et al. 2013] ≥pT2 : 71 [Comploj et al. 2013] 39 [Caraway et al. 2010] 33 [Gomella et al. 2017] Haut grade : 42,5 [Gomella et al. 2017] 69 [Lavery et al. 2017]	96 [Al-Maghrebi et al. 2012] 100 [Arora et al. 2010] 84 [Caraway et al. 2010] 93,3 [Gomella et al. 2017] Haut grade : 93,3 [Gomella et al. 2017] 76 [Lavery et al. 2017]	59,5 [Gomella et al. 2017]	82,4 [Gomella et al. 2017]
BTA TRAK™ quantitatif	65 [Chou et al. 2015]	74 [Chou et al. 2015]		
BTA stat® qualitatif	61 [Yafi et al. 2015] bas grade : 36 [Yafi et al. 2015] haut grade 91 [Yafi et al. 2015] haut grade + cytologie : 91 [Yafi et al. 2015]	78 [Yafi et al. 2015] Haut grade + cytologie : 78 [Yafi et al. 2015]		

	63,2 [Garcia-Velandria et al. 2014]	84,4 [Garcia-Velandria et al. 2014]		
NMP22 BC® quantitatif				
NMP22® BladderChek® Test qualitatif	65 [Mowatt et al. 2010] pTa/G1/G2 vs pT1/G3/CIS vs CIS : 50 vs 83 vs 83% [Mowatt et al. 2010] 67,6 [Li et al. 2013] 58 [Yafi et al. 2015] Bas grade 25 [Yafi et al. 2015] Haut grade : 92 [Yafi et al. 2015] Haut grade + cytologie : 94 [Yafi et al. 2015] 60 [Dogan et al. 2013] Ta :33, T1 : 65, T2 : 100 [Dogan et al. 2013] G1 : 50, G2 : 53, G3 : 77 [Dogan et al. 2013] 32,06 [Hwang et al. 2011] Bas grade : 22,6 [Hwang et al. 2011] Haut grade : 42,0 [Hwang et al. 2011] 61,3 [Al-Maghrebi et al. 2012] 79 [Arora et al. 2010] Bas grade : 72 [Arora et al. 2010] Haut grade : 92 [Arora et al. 2010]	81 [Mowatt et al. 2010] 85 [Yafi et al. 2015] Haut grade + cytologie : 84 [Yafi et al. 2015] 78 [Dogan et al. 2013] 96,7 [Hwang et al. 2011] 96 [Al-Maghrebi et al. 2012] 80 [Arora et al. 2010]	52 [Mowatt et al. 2010] 57 [Dogan et al. 2013] 59,2 [Hwang et al. 2011]	82 [Mowatt et al. 2010] 80 [Dogan et al. 2013] 88,5 [Hwang et al. 2011]

ImmunoCyt™ / uCyt1+™	84 [Mowatt et al. 2010] pTa/G1/G2 vs pT1/G3/CIS vs CIS : 81 vs 90 vs 100 [Mowatt et al. 2010] 62 [Yafi et al. 2015] Bas grade : 47 [Yafi et al. 2015] Haut grade 83 [Yafi et al. 2015] Haut grade + cytologie : 90 [Yafi et al. 2015] 68,1 [Comploj et al. 2013] Grade 1 : 57 [Comploj et al. 2013] Grade 2 : 75 [Comploj et al. 2013] Grade 3 : 79 [Comploj et al. 2013] pTis : 85 [Comploj et al. 2013] pTa : 63 [Comploj et al. 2013] pT1 : 80 [Comploj et al. 2013] ≥pT2 : 68 [Comploj et al. 2013]	75 [Mowatt et al. 2010] 79 [Yafi et al. 2015] Haut grade + cytologie : 78 [Yafi et al. 2015] 72,3 [Comploj et al. 2013]	54 [Mowatt et al. 2010]	93 [Mowatt et al. 2010]
UroVysion Bladder Cancer Kit®	76 pTa/G1/G2 vs pT1/G3/CIS vs CIS : 65 vs 95 vs 100 [Mowatt et al. 2010] 86,5 [Li et al. 2013] 80 [Pajor et al. 2011] TVNIM : 72 [Pajor et al. 2011] 58 [Caraway et al. 2010] 50 [Gomella et al. 2017]	85 86 [Pajor et al. 2011] 66 [Caraway et al. 2010] 69,9 [Gomella et al. 2017]	78 59,5 [Gomella et al. 2017]	88 77,4 [Gomella et al. 2017]

	Haut grade : 73,3 [Gomella et al. 2017] 67 [Lavery et al. 2017]	Haut grade : 70 [Gomella et al. 2017] 72 [Lavery et al. 2017]		

6.17 Commentaires méthodologiques

Globalement, la plupart des études analysées sont prospectives de niveau de preuve LOE A puisque, pour la plupart des biomarqueurs, l'évaluation s'appuie sur des échantillons urinaires ne pouvant pas être archivés. La comparaison entre biomarqueurs se fera donc sur la base de leurs performances diagnostiques et sur celle de leur utilité clinique pour un même contexte clinique donné.

On rappelle que l'implémentation d'un biomarqueur dans la pratique clinique requiert une confirmation de sa validité analytique (valeur seuil validée, reproductibilité, précision, …), de sa validité clinique (HR >1 en analyse multivariée), de son utilité clinique (bénéfice/risque), de sa valeur ajoutée par rapport à d'autres marqueurs existants avec une validité clinique acceptable (ex : vs cytologie) et enfin de son acceptabilité par les patients. Or, pour tous les biomarqueurs, ces critères n'ont pas été toujours retrouvés dans les études.

Les résultats issus de l'analyse des données sur les biomarqueurs sont à interpréter avec prudence compte tenu de la variabilité entre les études en termes de population, comparateur (avant cytologie, après cytologie, avant cystoscopie, après cystoscopie), effectif, design de l'étude, valeur seuil, modalité de collecte des urines (à la miction, par lavages ou manipulations par dispositif urinaire), délai maximal admis entre les mesures des biomarqueurs et l'histologie, référence (cystoscopie, biopsie ou pièce de RTUV), ou en termes de prévalence des cancers et notamment des cancers de haut grade impactant la VPN, …. De plus, les performances diagnostiques de certains biomarqueurs sont souvent impactées par des instillations antérieures de BCG ou par des contextes inflammatoires ou infectieux. Très peu d'études évaluent la valeur indépendante du biomarqueur en analyse multivariée incluant des paramètres pertinents tels que l'âge, le statut tabagique, autres biomarqueurs, IRM-mp … voire le traitement reçu (valeur durant le suivi).

D'après l'analyse actuelle des études, on constate que les valeurs diagnostiques d'un biomarqueur urinaire varient largement d'une étude à l'autre. Ceci peut être expliqué par la méthode de sélection des patients et par les différentes techniques employées. En effet, la plupart des biomarqueurs urinaires utilisés dans le cancer de la vessie s'appuient sur la technologie de puces à protéines. A la différence des puces à ADN, l'immobilisation des protéines est beaucoup moins standardisée. En effet, les protéines ont une structure plus complexe (tertiaire et quaternaire) impliquant des forces d'interaction très variées et leur fonction en dépend.

La sensibilité et la spécificité d'un biomarqueur urinaire sont jugées correctes après prise en compte du contexte clinique du patient (dépistage, détection initiale, suivi faible risque, risque intermédiaire ou haut risque). Globalement, on observe que la sensibilité des biomarqueurs est élevée au prix d'une plus faible spécificité, par comparaison à la cytologie urinaire ou à la cystoscopie. Or, toute augmentation de taux de faux positifs a comme conséquence une augmentation de cystoscopies ou d'autres examens qui s'avèreraient inutiles.

Un marqueur ayant une utilité clinique dans le cadre du diagnostic d'une tumeur de vessie n'est pas nécessairement utile pour la surveillance d'une récidive ou d'une progression ;

l'inverse est vrai. En effet dans le cadre du diagnostic, une bonne sensibilité du marqueur sera recherchée malgré une faible spécificité. A l'inverse, dans le cadre d'un suivi, la sensibilité de détection des tumeurs de haut grade qui risque d'impacter le pronostic du patient sera principalement recherchée.

Les valeurs prédictives d'un biomarqueur dépendent de la prévalence de la maladie. En effet, la sensibilité et la spécificité varient selon les différents scénarios cliniques et peuvent donc influencer leur valeur prédictive. Ainsi, l'objectif d'un biomarqueur serait différent en fonction du type de cancer détecté (bas grade vs haut grade) ou selon l'année du suivi (à 1 an vs à 5 ans).

L'utilité clinique de ces biomarqueurs réside surtout en cas de cystoscopie négative ou en cas de cytologie urinaire équivoque ou suspecte. Si l'utilité clinique du biomarqueur est d'éviter des cystoscopies qui s'avèreraient négatives, c'est-à-dire si l'objectif est d'éviter la cystoscopie lorsque le biomarqueur est négatif, ce dernier doit avoir une VPN très élevée ; en d'autres termes un biomarqueur capable de prédire l'absence de tumeur en pratique courante. Ceci est surtout important en cas de cancer de haut grade puisqu'un cancer manqué (pour VPN non suffisante) aurait un impact majeur sur la progression de la maladie.

Chaque biomarqueur présente des avantages cliniques et analytiques ainsi que des inconvénients notamment sur le plan analytique (cf. Tableau 1). A titre d'exemple, la positivité des tests BTA stat et BTA-TRAK semble impactée par le taux d'hématurie tel que rapporté dans une étude prospective qui a évalué une cohorte clinique et une cohorte expérimentale [Miyake et al. 2012]. L'hématurie représente donc un facteur confondant à prendre en compte dans l'interprétation des résultats du test BTA.

Lorsque sa validité analytique, sa validité clinique et son utilité clinique sont prouvées, un biomarqueur doit permettre la réduction des coûts dans le parcours des soins par comparaison aux standards actuels (cytologie / cystoscopie), et ce après prise en compte du prix du test mais aussi d'autres paramètres tels que le coût de la formation du personnel à la pratique de ce test.

TABLEAU 1 : AVANTAGES / INCONVENIENTS PAR BIOMARQUEUR

BIOMARQUEUR	Primodiagnostic	Suivi	Avantages (dont aspects analytiques)	Inconvénients (dont aspects analytiques)
VisioCyt®	Se > cytologie notamment pour les bas grades		Résultats non dépendants de l'observateur	
Xpert®Bladder	Se > cytologie notamment pour les cancers de haut grade	Se > cytologie pour tous types Test+cytologie vs cytologie -> pas de valeur ajoutée	Insensible au traitement par BCG	
Cxbladder	Se > cytologie pour tous types mais plus de faux positifs	Se > cytologie pour tous types Utilité clinique : 39% cystoscopies évitées /	Insensible au traitement par BCG	

		aucune récidive manquée		
Urodiag®	Pas de comparateur (cytologie ou cystoscopie)			
ADXBLADDER	Très discriminant (AUC élevée) en cas de cytologie négative Se > cytologie surtout pour ≥pT1 et les cancers de haut grade VPN (formes significatives) +++	Très discriminant (AUC élevée) en cas de cytologie négative Se > cytologie ++ surtout pour la détection des récidives TVIM et cancers de haut grade VPN (formes significatives) +++		Faux positifs liés probablement aux calculs urinaires, contamination par la flore vaginale
BTA stat®	Se > cytologie pour tous types mais Sp < cytologie Se ++ pour les haut grade ; pas de valeur ajoutée de la cytologie		Test rapide	L'hématurie représente un facteur confondant
BTA TRAK™	Pas de comparateur (cytologie ou cystoscopie)			L'hématurie représente un facteur confondant
NMP22 BC®	Se < cytologie ou > cytologie (données discordantes) mais Sp < cytologie Se pour les bas grade > cytologie Utilité clinique : 77% cystoscopies évitées / 16% cancers manqués		Insensible au traitement par BCG Détection des tumeurs de bas grade	Pas de valeur seuil clairement définie Impactée par l'inflammation et par l'utilisation de dispositifs urinaires (manipulation mécanique Impacté par l'hématurie et par l'infection [Pesch et al. 2011]
NMP22® BladderChek® Test	Se < cytologie ou > cytologie (données discordantes) mais Sp < cytologie Se pour les Cis et les haut grade +++ Valeur ajoutée de la cytologie	Se > cytologie notamment pour les faible risque, risque intermédiaire et bas grade mais Sp < cytologie Valeur ajoutée de la cytologie notamment pour les bas grade avec cytologie atypique ou équivoque		
ImmunoCyt™ / uCyt1+™	Se > cytologie notamment pour les pTis, pTa, pT1 mais Sp < cytologie Valeur ajoutée de la cytologie	Se > cytologie mais Sp < cytologie Valeur ajoutée de la cytologie En cas de cytologie équivoque, Se ++	Non impacté par l'inflammation ni par l'utilisation de dispositifs urinaires (manipulation mécanique	Forte variabilité inter observateurs, nécessité d'évaluateurs qualifiés

	En cas de cytologie équivoque, Se ++ notamment pour les bas grade	notamment pour les bas grade		
UroVysion Bladder Cancer Kit®	Diagnostic + suivi (études avec pop hétérogène) Se > cytologie Sp, VPP, VPN < cytologie Résultats discordants par grade	<u>Histoire TVNIM haut grade</u> Se et Sp > cytologie et > cystoscopie notamment pour les Cis <u>TVNIM</u> Se > cytologie Se = cystoscopie Valeur ajoutée de la cystoscopie en termes de Se VPN élevée VPP faible +++ en cas de cystoscopie négative ou équivoque et d'une cytologie négative ou atypique	Insensible au traitement par BCG Non impacté par l'inflammation ni par l'utilisation de dispositifs urinaires (manipulation mécanique Non impacté par l'hématurie ni par l'infection [Pesch et al. 2011]	Nécessité d'évaluateurs qualifiés Opérateur dépendant, absence de consensus sur le nombre de cellules à analyser, ni sur le seuil ni sur la lecture des lames ou l'interprétation du résultat Volume urinaire et tumoral important nécessaire Coûteux

7 Relecture nationale

Parmi 46 relecteurs sollicités via les sociétés savantes partenaires, les RRC et associations de patients ainsi que via les membres du groupe de pilotage, 26 personnes ont répondu (taux de réponse : 57%). Ce groupe de lecture a émis un avis formalisé sur le fond et la forme, notamment sur l'applicabilité, l'acceptabilité et la lisibilité des recommandations.

Les contributeurs ayant répondu ont été principalement des urologues (8), des anatomopathologistes (6), des oncologues-médicaux (3), des représentants de patients (4), des biologistes (3) et des radiologues (2) (cf. Figure 54). Cinq RRC ont été représentés (Nouvelle-Aquitaine, Onco Poitou Charentes, CARARE, Occitanie et ESUR).

Seize contributeurs provenaient du secteur public et 6 contributeurs du secteur privé ou d'établissements ESPIC ou CLCC ; les 4 autres étant des représentants de patients de différents secteurs professionnels.

Les principales remarques des contributeurs ont été discutées par le groupe de travail. Les recommandations ont été ajustées à la lumière des principaux commentaires, dans le cadre d'une réunion dédiée. La synthèse comprenant les retours des relecteurs par question et par spécialité ainsi que les réponses apportées par le groupe travail est accessible sur demande explicite à l'AFU.

En réponse à la grille de lecture (cotation de 1 / pas du tout d'accord à 9 / tout à fait d'accord), la majorité des relecteurs ont déclaré :

- approuver ces recommandations (médiane ≥7,5 pour toutes ; 1-2 données extrêmes <5 pour quelques-unes des recommandations
- que l'argumentaire répond aux critères de la grille AGREE-II (clarté, applicabilité, …) (cf. Tableau 2).

FIGURE 54 : RELECTURE NATIONALE - REPARTITION DES REPONDANTS PAR SOCIETE SAVANTE OU ASSOCIATION DE PATIENTS

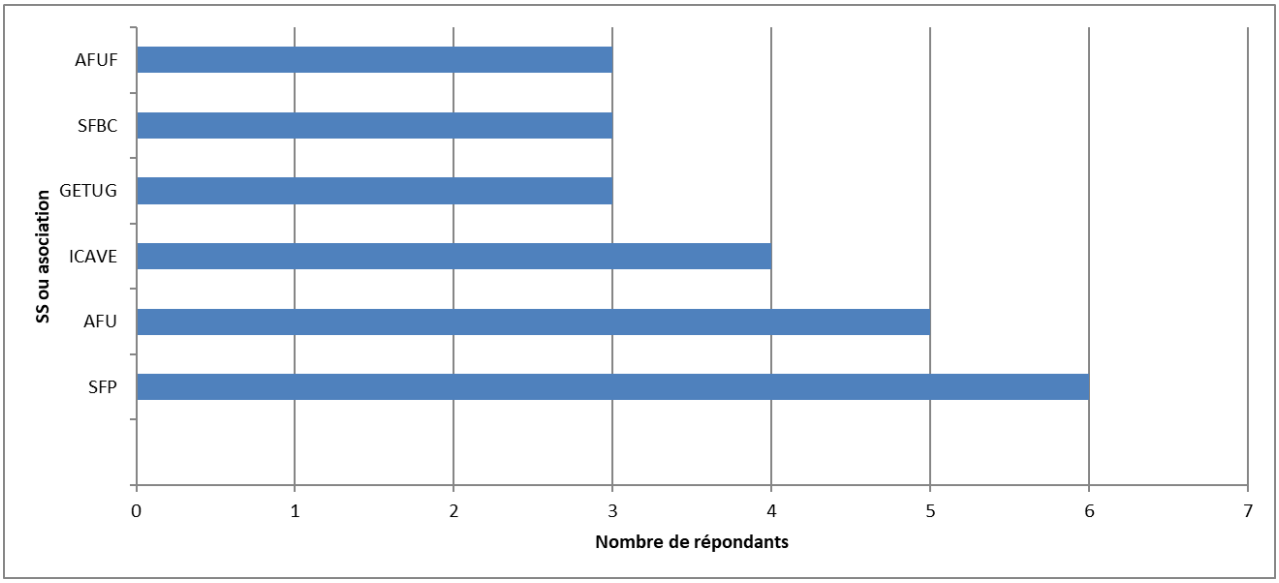


TABLEAU 2 : EVALAUTION GLOBALE DU DOCUMENT

Evaluation globale du document	Médiane *1 -> pas du tout d'accord* *9 -> tout à fait d'accord*	Distribution
Objectif global de la RBP, questions cliniques abordées et groupes de patients cibles		
L'objectif global de ce travail est clair et sans ambiguïté	9	[1-9]
Les questions cliniques sont explicites	9	[3-9]
La population de patients cible est bien définie	9	[3-9]
Participation des groupes concernés		
Les points de vue des utilisateurs potentiels ont bien été considérés	8,5	[5-9]
Les disciplines concernées ont toutes été associées à ce travail	9	[5-9]
Clarté, présentation et rigueur de rédaction		
La présentation et rédaction de ce document est claire et sans ambiguïté	9	[5-9]
Le processus de recherche et de synthèse des preuves scientifiques est bien explicite	9	[6-9]
La méthode utilisée pour formuler les recommandations est bien décrite	9	[4-9]
Les bénéfices et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation de la prise de position	8	[2-9]
Il y a un lien explicite entre la prise de position et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent	9	[1-9]
Applicabilité		
Le document apportera des informations utiles aux professionnels : les différentes options pour la prise en charge de la situation clinique sont clairement présentées	9	[6-9]
Les messages clés sont facilement identifiables	9	[5-9]
Le document offre des conseils et/ou d'outils sur les façons de mettre la prise de position en pratique	8	[4-9]
Le document décrit les éléments facilitant l'application de la prise de position et les obstacles	9	[2-9]
Le document prend en compte l'impact de la RBP en termes d'organisation, de changement d'attitude et de coût lors de son application	8	[1-9]
Indépendance éditoriale		
La mise en œuvre du projet s'appuie sur un financement indépendant	9	[5-9]

8 Annexes

Annexe 1

Groupe de pilotage

Coordination :

- Thierry Lebret, urologue, Hôpital Foch, Suresnes
- Mathieu Roumiguié, urologue, CHU, Toulouse (CCAFU vessie)
- Pierre-Jean Lamy, Biopathologie et Génétique des Cancers, Institut d'Analyse Médicale Imagenome, Inovie, Montpellier
- Xavier Rébillard, urologue, Clinique BeauSoleil, Montpellier

Chargés de projet :

- François Audenet, urologue, HEGP, Paris (CCAFU vessie)
- Yanish Soorojebally, urologue, Hôpital Foch, Suresnes

Conduite méthodologique

- Diana Kassab-Chahmi, méthodologiste – cheffe de projet, AFU, Lyon-Paris

Groupe de travail

- Yves Allory, anatomopathologiste, Institut Curie, Paris (CCAFU vessie)
- Luc Cormier, urologue, CHU, Dijon (responsable du CPP-AFU)
- Françoise Descotes, biologiste, CHU, Lyon
- Sophie Ferlicot, anatomopathologiste, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
- Yann Neuzillet, urologue, Hôpital Foch, Suresnes (coordinateur du CCAFU vessie)
- Stéphane Oudard, oncologue médical, HEGP, Paris
- Morgan Rouprêt, urologue, Pitié-Salpêtrière, Paris (coordinateur du CCAFU)
- Catherine Roy, radiologue, CHRU, Strasbourg

Groupe de relecture nationale

1. Marie Brigitte Nadine Agniel, représentante patients, Garches - ICaVE
2. Philippe Beuzeboc, oncologue médical, Foch, Suresnes - GETUG
3. Alain Brissaud, président ICaVE (association patients), Saint jean d'Assé - ICaVE
4. Serge Brunelle, radiologue, Institut Paoli Calmettes, Marseille – SFR-SIGU
5. Delphine Collin-Chavagnac, biologiste médical, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite - SFBC
6. Arielle Courty, représentante patients, Le Bois-Plage, ICaVE
7. ConstanceDelaby, biochimie et biologie moléculaire, Université et CHU, Montpellier - SFBC
8. Eva Compérat, anatomopathologiste, hôpital Tenon, Paris - SFP
9. Gaelle Fromont, anatomopathologiste, CHRU, Tours - SFP
10. Anne-Sophie Gauchez, biologiste, CHU, Grenoble – SFBC
11. Marine Gross-Goupil, oncologue médicale, CHU, Bordeaux - GETUG

12. Priscilla Leon, urologue, clinique Pasteur, Royan - AFU
13. Xavier Leroy, anatomopathologiste, CHU, Lille - SFP
14. Véronique Lindner, anatomopathologiste, CHU, Strasbourg - SFP
15. Gautier Marcq, urologue, CHU, Lille - AFU
16. Vincent Molinié, anatomopathologiste, CH Aix Pertuis, Aix en Provence - SFP
17. Bérengère Narciso, oncologue médicale, CHU Bretonneau, Tours - GETUG
18. Maya Nourieh, anatomopathologiste, Institut Curie, Saint Cloud - SFP
19. Benjamin Pradère, urologue, Vienne, Autriche - AFU
20. Thomas Prudhomme, interne urologie, CHU, Toulouse - AFUF
21. Philippe Puech, radiologue, CHU, Lille – SFR-SIGU
22. Mathieu Rouanne, urologue, Hôpital Foch, Suresnes - AFU
23. Thomas Seisen, urologue, Pitié Salpêtrière, Paris - AFU
24. Michel Stefani, représentant patients, Clamart - ICaVE
25. Fayek Taha, urologue, Reims - AFUF
26. Evanguelos Xylinas, urologue, Université de Paris, hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris - AFU

Annexe 2 : Grille d'analyse des études

► Grille d'analyse critique méthodologique

- Description de l'étude : type, effectif, objectif, stratification.
- Marqueurs évalués, ajustement à d'autres marqueurs en analyse multivariée.
- Critères de jugement, suivi.

En cas d'échantillons collectés prospectivement dans le cadre d'un essai non dédié au marqueur :

- le protocole de collecte et d'acheminement des échantillons a-t-il été a priori défini ?
- l'analyse du test a-t-elle été prospectivement planifiée ?
- la population représente-elle plus de deux tiers de la population initiale ?

► Grille d'analyse critique des données analytiques

- Échantillons, sources.
- Tissu : mode de prélèvement.
- Échantillons :
    - mode de collecte : prospectif ? rétrospectif ?
    - mode de conservation et d'acheminement.
    - contrôle de qualité de l'acheminement ?
    - contrôle de qualité de la technique de conservation (congélation, fixation …).
    - contrôle de qualité du fractionnement, extraction ?
- Blocs : quelle sélection des blocs ?
- Durée de suivi depuis la date de prélèvement et de conservation ? (ex : fixateurs + durée de suivi longue → dégradation des ARN).
- Conditions de mise en œuvre.
- Test « in house » ou réalisé par le fabricant ?
- Seuils employés ?
- Modalités de lecture : tous les blocs ? automatisée ? plusieurs évaluateurs ?
- La lecture et l'analyse sont centralisées et contrôlées par un panel d'experts ?
- Les conditions de réalisation du test sont-elles acceptables/reproductibles ?

► Grille de lecture critique des méta-analyses

1. Les objectifs de la méta-analyse sont-ils clairement définis ?
2. Les critères utilisés pour sélectionner les essais sont-ils corrects ?
3. Est-il improbable que des études aient été oubliées ?
4. Un biais de publication est-il possible ? L'éventualité de ce biais est-elle discutée par les auteurs ?

5. La qualité méthodologique des essais inclus a-t-elle été évaluée ? Est-il possible que des essais inclus soient potentiellement biaisés ?
6. Les résultats des essais inclus sont-ils homogènes ?
7. L'analyse statistique a-t-elle été réalisée correctement ? La stabilité des résultats a-t-elle été éprouvée par des analyses de sensibilité ?
8. Est-ce que tous les critères de jugement importants ont été étudiés ?
9. Les conclusions sont-elles en rapport avec les résultats ?
10. Les recommandations faites prennent-elles en compte le niveau de preuve atteinte par la méta-analyse ?

Pertinence clinique

Les éléments déterminant la pertinence clinique de la méta-analyse sont les suivants :

1. Représentativité :
    a. Pertinence / représentativité des traitements étudiés : ces traitements sont-ils toujours utilisés actuellement ? ont-ils été utilisés correctement (dose et schéma d'administration corrects) ?
    b. Pertinence / représentativité des critères de jugement : ces critères sont-ils des critères cliniques ou simplement des critères intermédiaires ? La définition et/ou la méthode de recueil du critère est-elle satisfaisante ?
    c. Pertinence / représentativité des patients : les patients inclus dans les essais sont-ils représentatifs des patients rencontrés dans la réalité ou sont-ils hyper sélectionnés et donc non représentatifs ? Les critères diagnostiques sont-ils ceux utilisés actuellement
2. Taille de l'effet :
    a. La valeur de la taille de l'effet est-elle pertinente cliniquement ?
    b. L'adéquation de la mesure : Parmi les différentes mesures possibles (risque relatif, différence des risques, nombre de sujets à traiter, etc.) celle utilisée est-elle la plus adaptée ? Si un odds ratio est utilisé, le risque de base est-il suffisamment faible (<30%) ?
    c. La précision de l'estimation : l'intervalle de confiance est-il étroit ou large, suffisamment éloigné de la valeur de non-effet pour garantir dans le pire des cas un bénéfice encore suffisamment important ?

Liste de critiques possibles

1. Objectifs de la méta-analyse
    a. l'objectif n'est pas clairement défini,
    b. l'objectif n'est pas clinique.
2. Recherche des essais
    a. aucune recherche systématique n'a été entreprise,
    b. une seule base de données bibliographiques a été utilisée,
    c. les abstracts non pas été recherchés.
3. Sélection
    a. les critères de sélection ne sont pas précisés,
    b. seuls les essais en anglais ont été inclus,
    c. des essais de mauvaise qualité méthodologique ont été inclus,
    d. seuls les essais issus de revues à comité de lecture ont été inclus.
4. Transparence
    a. les essais exclus ne sont pas listés,
    b. les raisons des exclusions ne sont pas données,
    c. des essais ont été exclus de façon injustifiée.
5. Traitements étudiés
    a. les traitements étudiés ne sont plus utilisés,
    b. les traitements étudiés ne sont pas utilisés de façon optimale.
    c. Les traitements sont trop hétérogènes
6. Patients étudiés
    a. en attitude explicative : les patients étudiés sont trop différents,

   b. en attitude pragmatique : les patients étudiés sont trop sélectionnés et non représentatifs de la diversité des patients vus en pratique.
7. Critères de jugement
   a. les critères de jugement ne sont pas cliniquement pertinents (critères intermédiaires),
   b. les critères de jugement sont incorrectement évalués.
8. Extraction
   a. l'extraction a été faite par une seule personne,
   b. les données n'ont pas été vérifiées auprès des investigateurs.
9. Analyse statistique
   a. une méthode statistique a été choisie de manière arbitraire sans justification,
   b. L'hétérogénéité statistique n'a pas été recherchée,
   c. il existe une hétérogénéité, qui n'a pas été prise en compte ou discutée,
   d. aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée
10. Sous-groupes
   a. nombreux sous-groupes non définis a priori,
   b. absence de réserves pour les analyses en sous-groupes.
11. Méta-analyse non significative
   a. la non mise en évidence de différence est assimilée à une absence d'effet.
12. Interprétation
   a. les conclusions dépassent la portée des résultats obtenus,
   b. les recommandations sont trop catégoriques comparées à la qualité des essais disponibles, au niveau de preuve atteint par cette méta-analyse.

► Grille d'analyse de la pertinence clinique

- Population représentative ?
- Étude multicentrique sur la sélection des patients ? De la technique ? Sur la lecture des données ?
- Critères d'exclusion de la population ? des échantillons ?
- Traitement : standard de prise en charge actuelle ?
- Critères de jugement pertinent cliniquement ?
- Durée du suivi des patients pertinente cliniquement ?

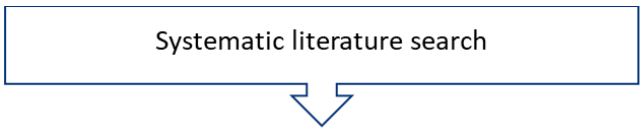
► Grille d'extraction des données

- Population :âge, sexe, tabagisme
- Diagnostic initial de TVNIM :
  - stade et grade de la tumeur initiale
  - date d'instillation de Mitomycine C ou BCG et souche utilisée
  - résultat de la dernière RTUV
  - durée écoulée entre la dernière résection et la visite de suivi (inclusion dans l'étude)
  - résultat de la cytologie
  - résultat de la cystoscopie (positif/ négatif)
- Suivi des récidives
  - nombre de résections pratiquées

  - nombre de récidives
  - caractéristiques des récidives (stage grade)
  - instillations intra vésicales (MMC, BCG).
- Résultat du test (positif /négatif/non valide - Valeur LDA)

Annexe 3. Flow-chart

► Biomarqueurs

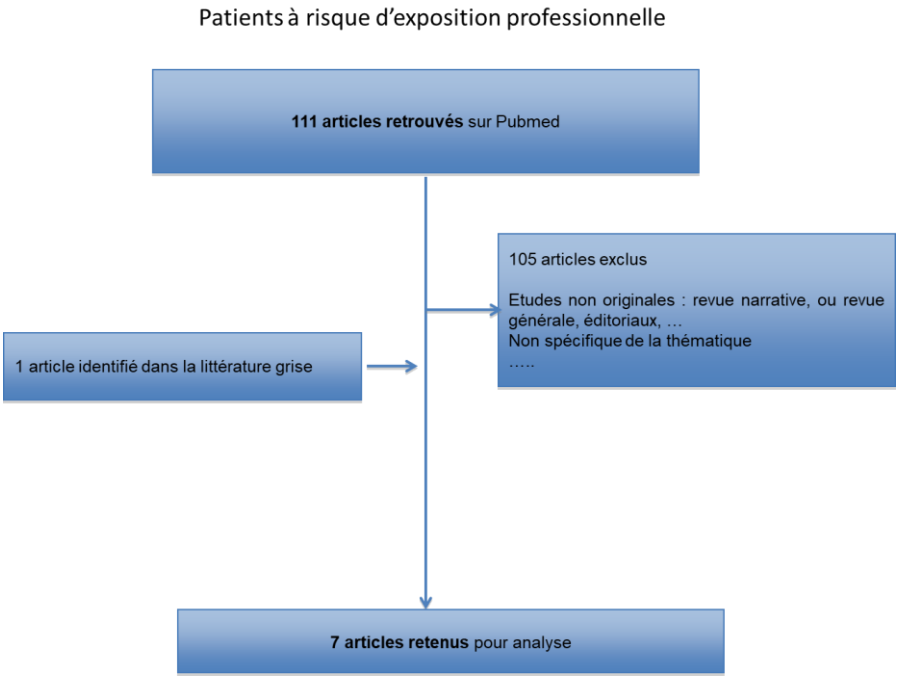


	NMP22 BC	NMP22 BladderChek	BTA stat	BTA TRAK
Identified studies				
PubMed search		67		17
Gray literature	0	1	0	0
Publication monitoring		0		0
Excluded studies				
Not original studies, evaluation of clinical decision making, medical-economic impact, preclinical studies …		52		14
Selected and analyzed studies				
	4	**12**	**3**	**0**

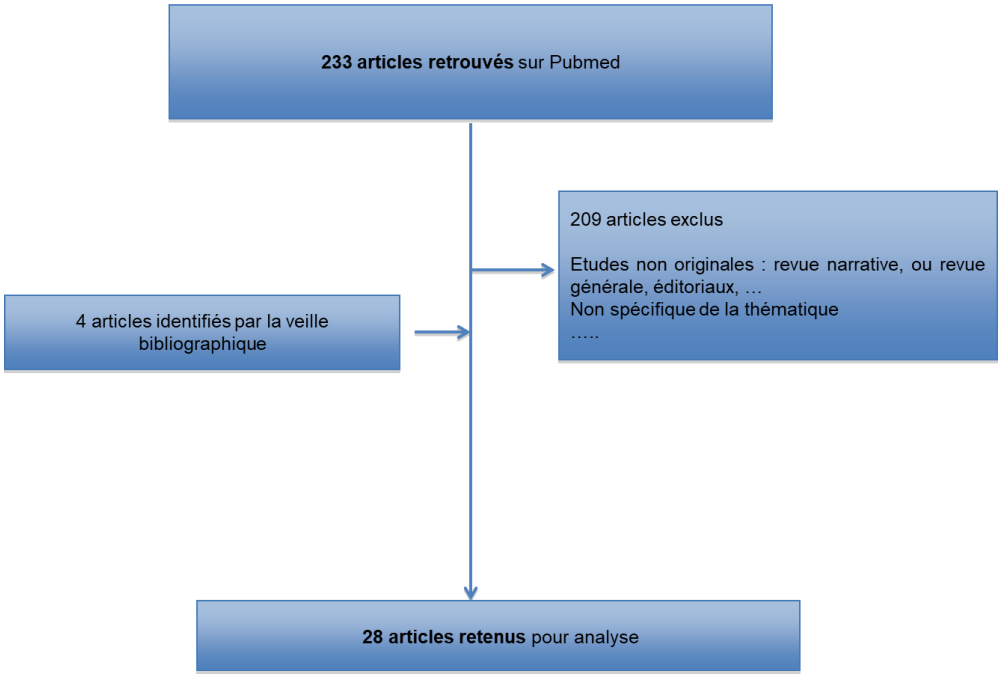
	ImmunoCyt	UroVysion	Cxbladder	XpertBladder
Identified studies				
PubMed search	16	69	9	7
Gray literature	0	0	0	5
Publication monitoring	0	2	1	2
Excluded studies				
Not original studies, evaluation of clinical decision making, medical-economic impact, preclinical studies …	12	42	1	3
Selected and analyzed studies				
	4	**29**	**9**	**11**

	ADXBLADDER	Urodiag	VisioCyt
Identified studies			
PubMed search	56	8	1
Gray literature	0	0	1
Publication monitoring	NA	NA	1
Excluded studies			
Not original studies, evaluation of clinical decision making, medical-economic impact, preclinical studies…	47	6	1
Selected and analyzed studies			
	9	**2**	**2**

► Population à risque d'exposition professionnelle



► IRM



Annexe 4. Grille de Simon[61]

La validation d'un facteur biologique pronostique ou prédictif ne repose pas sur les mêmes étapes que celles de la validation d'une intervention diagnostique ou thérapeutique.

NIVEAU DE PREUVE	DESCRIPTION DES ETUDES	ETUDES DE VALIDATION DISPONIBLES
LOE IA	Prospectives	Non nécessaires
LOE IB	Prospectives utilisant des échantillons archivés prospectivement	1 ou 2 études avec des résultats concordants
LOE IIB	Prospectives utilisant des échantillons archivés prospectivement	Aucune étude ou plusieurs études avec des résultats non concordants
LOE IIC	Prospectives-observationnelles (registre)	1 ou 2 études avec des résultats concordants
LOE IIIC	Prospectives-observationnelles (registre)	Aucune étude ou 1 étude avec des résultats concordants ou non concordants
LOE IV-VD	Rétrospectives-observationnelles	

Critères nécessaires à l'attribution d'un LOE IB (d'après le rapport Inca « sein biomarqueurs » Janvier 2013)

1) Les résultats doivent être confirmés dans le cadre d'au moins une autre étude similaire à la précédente et dont les échantillons proviennent d'un essai différent.
2) Les échantillons disponibles doivent être en quantité suffisante permettant d'assurer la représentativité de la population de l'essai et donc une puissance acceptable de l'étude (au moins 2/3) ou que les patients soient sélectionnés de manière à éviter les biais de sélection, par exemple par randomisation.
3) Les données pré-analytiques doivent être parfaitement contrôlées et doivent correspondre à la pratique actuelle (procédures opératoires standard) :
   - le test doit être validé en analytique et en pré-analytique pour son utilisation sur des échantillons archivés ;
   - la technique analytique du marqueur doit être précise, reproductible, robuste.

[61] R. Simon, S Paik, D. Hayes. Use of Archieved Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. JNCI, vol.101 (21), 2009.

4) La conception de l'étude doit être complètement définie et écrite avant la conduite des essais sur des tissus archivés et doit être dédiée à l'évaluation d'un seul marqueur bien défini.
5) La conception et l'analyse de l'étude doivent être adéquates et appropriées à l'étude de l'utilité du marqueur pour une utilisation clinique précise.
6) Si les patientes ont reçu un traitement adjuvant, ce dernier doit être considéré dans l'analyse multivariée.
7) Les données cliniques (critère de jugement et traitement) doivent être en aveugle : le test doit être conduit sans communication des données cliniques.

Lorsque ces critères ne sont pas remplis, le critère « association de plusieurs études concordantes conférant un niveau de preuve supérieur » (LOE IB) ne peut être retenu. Dans ce cas, on prendra le niveau de preuve de l'étude prise isolément selon la grille de Simon.

Annexe 5. Classifications

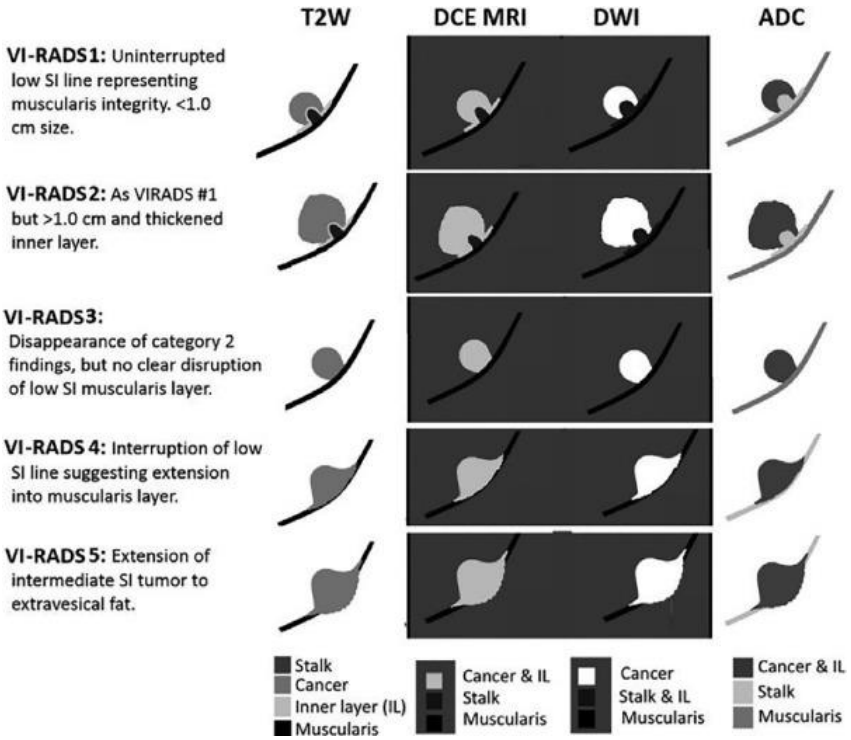
► Classification TNM 2017 des tumeurs de vessie

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

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

► Classification ViRADS[62]

[Del Giudice, 2020 #1809]



[62] Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS)

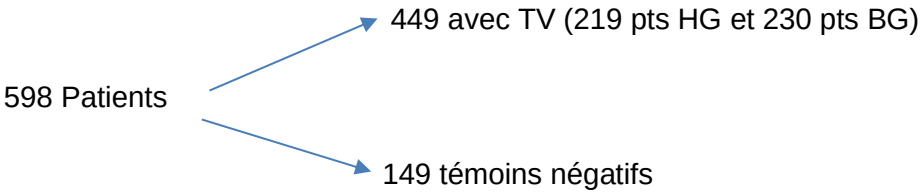
Annexe 6. Protocle VisioCyt[1]

Evaluation of Diagnostic Performance of VisioCyt® Test, in Case of Suspicion of Urothelial Bladder Tumors – France
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02966691?term=visiocyt&cond=%22Urinary+Bladder+Neoplasms%22&draw=2&rank=1

Il s'agit d'une étude clinique cas-témoins, dont le promoteur est VitaDX. Elle vise à évaluer les performances diagnostiques du test VisioCyt®, en cas de suspicion de tumeurs urothéliales de vessie. Deux phases : (1) apprentissage algorithmique et [Stone et al.] évaluation clinique

► Phase I : Base d'apprentissage algorithmique (échantillon d'apprentissage)

La première phase de l'étude, consiste en la construction du meilleur algorithme de traitement d'image à partir d'un échantillon d'apprentissage, capable d'identifier les cellules urothéliales de vessie tumorales versus non tumorales, tous grades confondus. Il s'agit de recueillir des images de frottis urinaire à partir d'échantillons d'urine. L'échantillon d'apprentissage comprendra 1017 lames virtuelles réalisées à partir de l'échantillon d'urine des 1017 premiers patients inclus.



Résultats (d'après l'abstract de la communication au Carrefour Pathologie de 2019 :

	Test Visiocyt	Anapath
Se HG	89,3±6,1%	61,1±8,6%
Se BG	76,4±6,8%	26,3±7,4%
Sp	71,4±9,7%	100%

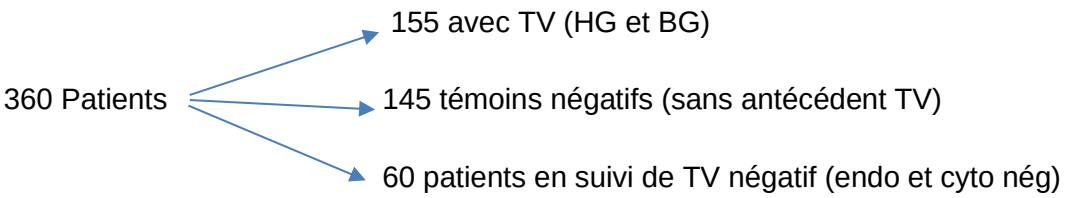
► Phase II : Base d'évaluation clinique (échantillon d'évaluation)

La deuxième phase de l'étude, évaluera à partir d'un échantillon d'évaluation, les performances diagnostiques du test VisioCyt à identifier les patients avec versus sans tumeurs vésicales, tous grades confondus, en utilisant comme référence le résultat de l'examen de référence : l'histologie. L'échantillon d'évaluation comprendra 554 lames, réalisées à partir de l'échantillon d'urine des 554 derniers patients inclus dans l'étude. Ces lames seront analysées et interprétées de manière automatisée par le dispositif VisioCyt®, sans l'intervention des pathologistes. Les performances du test VisioCyt seront alors comparées aux résultats de l'examen de cytologie conventionnelle.

Les patients seront divisés en 3 groupes :

- Groupe 1 : Patients « malades », porteurs d'un carcinome vésical
- Groupe 2 : Patients « témoins », ne présentant pas de cancer vésical.

- Groupe 3 : Patients « en surveillance », ayant des antécédents de cancer vésical, mais dont les résultats des examens de suivi cytologiques et endoscopiques sont négatifs (absence de tumeur).



L'algorithme n'a pas encore été testé sur cette nouvelle cohorte d'évaluation, en attente de consolidation des données saisies sur les derniers patients inclus en décembre 2019.
Quelques ajustements algorithmiques sont encore à faire, notamment la prise en compte de paramètres morphométriques complémentaires afin de diminuer le nombre de faux positifs.
Dans ce contexte, il a été envisagé de **tester l'algorithme final courant septembre 2020** (dans sa version dite médicalisée d'un point de vue marquage CE). Pour ce faire, il faudrait envisager de tester en amont la version « code brut » début juin en vue de la soumission dont ls résultats deront l'objet d'un article dans the European Journal of Urology.

Annexe 7. Protocoles Xpert Bladder non publiés à ce jour dans des revues à comité de lecture

1- Protocole « Beau Soleil »

Etude d'évaluation des performances diagnostiques du test Xpert®Bladder Cancer Monitor dans la surveillance de patients atteints de tumeur de la vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM).

L'objectif principal de cette étude monocentrique non interventionnelle est de comparer la sensibilité du test Xpert®Bladder Cancer Monitor effectué sur le système GeneXpert à la sensibilité de la cytologie. L'examen de référence est le couple cystoscopie et histologie. L'algorithme est le suivant : si la cystoscopie est négative, on considèrera qu'il n'y a pas de récidive ; si la cystoscopie est positive, une biopsie de la zone « anormale » sera réalisée et une histologie sera demandée. Si l'histologie est positive on considèrera qu'il y a récidive sinon on considèrera qu'il n'y a pas de récidive. Le gold standard est donc le couple : cystoscopie +/-histologie. - Une cystoscopie sera considérée comme positive si à l'œil nu l'urologue voit une lésion macroscopiquement suspecte (par exemple une lésion bourgeonnante …). - Si la cystoscopie est positive, l'urologue fera un prélèvement de la lésion suspecte et la fera analyser par les anatomopathologistes, si la lésion analysée à la même histologie que la lésion primitive, on considérera qu'il y a récidive.

2- Protocole « Tenon – Salpêtrière »

"Evaluation of non-muscle-invasive bladder cancer recurrence using a mRNA-based urine test (Xpert® Bladder Cancer Monitor) and cytology"

L'objectif principal de cette étude prospective est dévaluer les performances cliniques du test Xpert®Bladder Cancer Monitor en termes de détection la récidive des TVNIM en utilisant comme critères de jugement la cystoscopie (cas négatifs) et l'histologie « cas positifs » et de comparer ses performances à celles de la cytologie.

Les autres protocoles et leurs résultats sont publiés dans les études suivantes : [D. Elia et al. 2019] [Trenti et al. 2020] [Pichler et al. 2018] [Valenberg et al. 2019].

3- Autres études en cours

- XpertBladder Cancer Monitor; Prospective, Single, Tertiary-care Center Implementation Study - Egypte

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715660

- Surveillance of High-grade Non-muscle Invasive Bladder Tumours Using the Xpert Bladder Cancer Monitor – Danemark,

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04100733

- A Multi-National Study In Bladder Cancer Patients to Detect Recurrences After TURB (Trans-urethral Resection of the Bladder) Earlier With the Xpert Bladder Cancer Monitor Assay (ANTICIPATE X) – Autriche, Toulouse, …

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664258

- Effect on Xpert® Bladder Test of Urines Inflammatory Milieu Induced by BCG Treatment of Patients With NMIBC - Toulouse

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02895620

- Clinical Evaluation of a Test for Monitoring the Recurrence of Bladder Cancer - USA

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125460

Annexe 8. Biomarqueurs dans le cancer de la vessie, identifiés dans les études

Table 1 Summary of phase II–IV and phase II–III marker's performances and their actual role in clinical practice for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer patients

Marker	Sensitivity (range, %)	Specificity (range, %)	PPV (range, %)	NPV (range, %)	Actual role in clinical practice[a]
NMP22 BladderChek	11–85.7	77–100	18.2–100	61.9–93.9	–
NMP22	24–81	49–100	31–100	60–91	–
BTA STAT	40–72	29–96	40–88	38–76.9	–
BTA Trak	50–62	68–87	45.4	88.4	–
ImmunoCyt	50–85	62–86	26–72	81–93	Could be used as reflex test in case of unsuspicious cystoscopy and equivocal/atypical cytology
UroVysion	13–100	63–100	21–83	67.9–100	Could be used as reflex test in case of unsuspicious cystoscopy and equivocal/atypical cytology
Cxbladder monitor	91–93	–	–	96–97	–
Bladder cancer (UBC) test	12–80	77.3–97	65.5–71.4	73.9–76.6	–

PPV positive predictive value, *NPV* negative predictive value

[a]Based on international guidelines' recommendations

Approved by the Food and Drug Administration (FDA)
Lumières banche / lumière bleue /NMIBC
BTA stat [Polymedco, Cortlandt Manor, New York], BTA TRAK [Polymedco], NMP22 BC test kit [Matritech, Newton, Massachu- setts], NMP22 BladderChek Test [Alere, Waltham, MA], uCyt1 [Scimedx, Denville, New Jersey], UroVysion Bladder Cancer Kit [Abbott Molecular, Des Plaines, Illinois])

Table 1
Commercially available urinary biomarkers

Marker	Assay Type	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Food and Drug Administration Approved	Ref.
Cytology	Giemsa or hematoxylin-eosin staining	34	99	Diagnostic and follow-up	13,140
NMP22	ELISA	40	99	Follow-up	141
NMP22	POC device	68 (62–74)	79 (74–84)	Diagnosis and follow-up of high risks	24
BTA stat	Dipstick immunoassay	70	75	Diagnosis and follow-up	43,44
BTA TRAK	Sandwich ELISA	66	65	Diagnosis and follow-up	43,44
uCyt+	Immunocytochemistry	84 (77–91)	75 (68–83)	Follow-up in adjunct to cystoscopy	24
UroVysion	Multicolored and multiprobed FISH	72 (69–75)	83 (82–85)	Diagnosis and follow-up	60
CxBladder	RT-qPCR	82	85	Not approved	69
Survivin	BioDot test	77 (75–80)	92 (90–93)	Not approved	71
CYFRA 21.1	Immunoradiometric assay or ELISA	82 (70–90)	80 (73–86)	Not approved	73
UBC test	Sandwich ELISA or POC	64	64	Not approved	76

Table 2
Investigational protein and cell-based urinary biomarkers

Marker	Assay Type	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Ref.
sFas	ELISA	88	89	83
Clusterin	ELISA	70–87	83–97	88,89
VEGF	ELISA	68–83	62–93	91–93
Telomerase	RT-qPCR PCR	75–96	69–96	104–109
HA HAase	ELISA RT-qPCR	92	85	110
Fibronectin	IEMA	81	80	112
CD44v6	RT-qPCR	50–86	72–79	91,113
AURKA	RT-qPCR	84	65	121
FGFR3	Snapshot analysis	25–58	99	125,127

Abbreviation: IEMA, immunoenzymatic assay.

L. Cheng et al. Biomarkers in bladder cancer: Translational and clinical implications. Critical Reviews in Oncology/Hematology 89 (2014) 73–111 75

1. Proliferation markers (PCNA, Ki67, and MIB1)
2. Apoptosis markers
3. Tumor suppressor genes
    - 3.1. TP53 and cell cycle regulators
        - 3.1.1. TP53
        - 3.1.2. p21(WAF1/CIP1/CDKN1A)
        - 3.1.3. p16(INK4/CDKN2A/MTS1)
        - 3.1.4. p15(INK4B/CDKN2B)
        - 3.1.5. p27(KIP1/CDKN1B)
    - 3.2. Retinoblastoma gene
    - 3.3. TSC1
    - 3.4. PTEN
    - 3.5. FHIT
    - 3.6. p63
    - 3.7. NF1
    - 3.8. FEZ1/LZTS1
4. Growth factors and receptors
    - 4.1. FGFR3
    - 4.2. EGFR/ERBB1
    - 4.3. VEGF
    - 4.4. AFGF/FGF1
    - 4.5. BFGF/FGF2
    - 4.6. TGFB1
    - 4.7. EPHA2
    - 4.8. ERBB2 (HER2)

5. Oncogenes
    - 5.1. HRAS
    - 5.2. MDM2

- 5.3. MYC
- 5.4. CyclinD1 and D3
- 5.5. PAX5
- 5.6. IMP3

6. Hormonereceptors
   - 6.1. Androgen receptor(AR)
   - 6.2. Estrogen receptor(ER)
   - 6.3. Progesterone receptor(PR)
7. Cell adhesion molecules
   - 7.1. E-cadherin and integrins
   - 7.2. CD44
   - 7.3. CD24
   - 7.4. Tetranectin
8. Vessel density.
   - 8.1. Micro vessel density.
   - 8.2. Lymph vessel density
9. Telomerase(TERT)
10. Miscellaneous markers
    - 10.1. Hyaluronic acid (HA) and hyalurono glucosaminidase 1 (HYAL1)
    - 10.2. Microtubule-associated proteins
    - 10.3. E2F transcription factor 1
    - 10.4. Mammary serine protease inhibitor (maspin)
    - 10.5. Multi drug resistance proteins
    - 10.6. Cyclo oxygenase2
    - 10.7. Gelsolin
    - 10.8. UroplakinIII
    - 10.9. CAIX
    - 10.10. HIF1A
    - 10.11. Others
11. Combined biomarkers and nomograms
12. Limitations of immuno-histo-chemistry

Table 3
Investigational methylation DNA-based urine biomarkers

Gene Profiled	Assay Type	Cohort Size		Clinical Setting	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Ref.
		Patients	Controls				
TWIST1 and NID2	qMSP	209	—	Detection	67	78	142
CCND2, CCNA1, and CALCA	qMSP	148	56	Surveillance	73	70	143
SOX1, LINE-1, and IRAK3	Pyrosequencing	90	—	Surveillance	89	97	144
TWIST1 and NID2	qMSP	111	—	Surveillance	75	71	145
OSR1, SIM2, OTX1, MEIS1, and ONECUT2	Bisulfite-PCR	54	115	Detection	82	82	146
SOX1 and VAMP8	Pyrosequencing	73	18	Detection	100	100	147
APC_a, TERT_a, TERT_b, and EDNRB	MS-MLPA	385	—	Screening	25	90	127
APC_a, TERT_a, TERT_b, and EDNRB	MS-MLPA	49	60	Surveillance	63–72	55–58	148
BCL2, CDKN2A, and NID2	qMSP	42	21	Detection	81	86	149
EOMES, HOXA9, POU4F2, TWIST1, VIM, and ZNF154	qMSP	184	35	Surveillance	82–89	94–100	138
APC, RARβ; and Survivin	MSP	32	—	Detection	94	—	150
VAX1, KCNV1, TAL1, PPOX1, and CFTR	methylCap/seq	212	190	Detection	89	87	151
RAR-β2	qMSP	100	116	Detection	65	90	152
IRF8, p14 or sFRP1	qMSP	30	19	Detection	87	95	153
MYO3A, CA10, NKX6-2, DBC1, and SOX11 or PENK	qMSP	128	110	Detection	85	95	154
GDF15, TMEFF2, and VIM	qMSP	51	59	Detection	94	90	155
BCL2 and hTERT	qMSP	108	105	Detection	76	98	156
IFNA, MBP, ACTBP2, D9S162 and of RASSF1A, and WIF1	qMSP	40	—	Surveillance	86	8	157
CDKN2A, ARF, MGMT, and GSTP1	qMSP	175	94	Detection	69	100	158
DAPK, BCL2, and TERT	MSP	37	20	Detection	78	100	159
DAPK, RARβ, E-cadherin, and p16	MSP	22	17	Detection	91	77	160

Abbreviations: MS-MLPA, custom methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification; qMSP, real-time methylation-specific PCR.

Table 4
Investigational microRNA urine biomarkers

microRNA	Cohort Size		Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC-ROC (%)	Ref.
	Bladder Cancer	Controls				
Ratio of miRNA-126: miRNA-152	29	18	82	72	77	161
miR-96 miR-183	78	74	71 74	89 77	—	162
miR-125n and miR-126	8	3	80	100	—	163
miRs-135b/15b/1224-3p miR-1224-3p	68	53	94 76	51 83	77	164
miR-145 NMIBC MIBC	207	144	78 84	61 61	73 79	165
miR-187, miR-18a, miR-25, miR-142-3p, miR-140-5p, miR-204	151	126	85	87	92	166
miR-92a and miR-125b			85	74	83	
miR-106b	112	78	77	72	80	167
miR-99a and miR-125b	50	21	87	81	—	168

Urinary biomarkers stratified according to 'omic' class and single vs multiple target biomarker with a sensitivity and specificity of ≥80%.

Promising single biomarker	
Protein	• orosomucoid 1 (ORM1)[a] • Survivin • APE1/Ref-1 • Soluble FAS • HtrA1[a] • Apo-A1 • Calprotectin • Nuclear matrix protein 52 • Ubiquitin 2 • Hyaluronidase • Hyaluronic acid • DJ-1/PARK7 • Interleukin-8 • uroporphyrin I • coproporphyrin • AIB1
Genomic	• TERT
Epigenetic	• POU Class 4 Homeobox 2[a] • Transcription factor 21
Transcriptomic	• S100A4 • carbonic anhydrase IX • hepatoma upregulated protein RNA • Cytokeratin 20 • long non-coding RNA urothelial carcinoma associated-1[a]
Promising biomarker combination	
Protein	• Amplified in breast cancer 1 + eukaryotic initiation factor 2 + Nuclear matrix protein 22 • Apolipoprotein A1 + cytology • Cytology + midkine + gamma synuclein[a] • Hyaluronic acid + hyaluronidase • Coronin-1A + Apolipoprotein A4 + Semenogelin-2 + synuclein-g + PARK7/DJ-1[a] • Interleukin 8 + Matrix metallopeptidase 9 + Vascular endothelial growth factor A • Interleukin 8 + SERPINA1 + ANG + Vascular endothelial growth factor A • + CA9 + Matrix metallopeptidase 9 & 10 + Apolipoprotein E + Plasminogen activator inhibitor-1 + Syndecan[b] • Spectral range- 1500–1340, 1100–900, 900–800 • Metabolic signature- succinate, pyruvate, oxoglutarate, carnitine, a phosphoenolpyruvate, trimethyllysine, melatonin, isavalsrylcarnitine, glytarylcarnitine, octenoylcarnitine, decanoylcarnitine, acetyl-coA[a] • Metabolic signature- GlyCysAlaLys, Inosinic acid, Trehalose, Nicotinuric acid, Asp Asp Gly Trp, Ureidosuccinic acid • Principal component analysis[a]
Epigenetic	• mRNA-99a + mRNA-125b • MiR-96 + cytology • miR-187 + miR-18a + miR-25 + miR-142-3p + miR-140-5p + miR-204 • 10 and 25 panel miR • Cell free: miR-7-5p + miR-22-3p + miR-29a-3p + miR-126-5p + miR-200a-3p + miR-375 + miR-423-5p • methylation: SOX1 + Interleukin 1 Receptor Associated Kinase 3 + Line 1 MET • methylation: POU Class 4 Homeobox 2 + Protocadherin-17[a] • methylation: 150 CpG sites[a]
Transcriptomic	• hepatoma upregulated protein + cytology[a] • X-linked inhibitor of apoptosis protein + cytology[a] • Cytokeratin 20 + cytology[a] • Survivin + cytology[a] • Ki67 + Cytokeratin 20 • Insulin like growth factor 2, Melanoma-associated antigen 3[b] • Cytokeratin 20 + Insulin like growth factor 2 • long non-coding RNA urothelial carcinoma associated-1 + cytology[a]
Multi 'omic' biomolecule	• Methylation: Twist Family BHLH Transcription Factor 1, One Cut Homeobox 2 + orthodenticle homeobox 1. Mutation: Fibroblast growth factor receptor 3, Telomerase reverse transcriptase and HRAS[b] • Methylation: Spalt-like transcription factor 3 + One Cut Homeobox 2 + Cyclin A1 + B-cell lymphoma 2 + Eomesodermin + Vimentin. Mutation: Telomerase reverse transcriptase + Fibroblast growth factor receptor 3 • Matrix metalloproteinase 2 & 9 (protein) + survivin (mRNA) + cytology[a] • Survivin (protein) + hyaluronidase (mRNA) + cytology[a] • HYAL1 (protein) + miR-210 + miR96 + long non-coding RNA-urothelial cancer associated 1 (mRNA) + cytology[a]

[a] ≥90% sensitivity and specificity.
[b] Independent cohort validation studies.

Table 3
Multigene panels in the diagnosis and surveillance of bladder cancer involving DNA, mRNA and epigenetic targets

Commercial Test	Genes Involved	Sensitivity	Specificity	Additional Notes
		mRNA tests		
Cxbladder [62]	IGFBP5, HOXA13, MDK, CDK1, and CXCR2	82% in patients with haematuria	90%	Large study comparing Cxbladder with FDA approved markers showed superior sensitivity and NPV [63]
XpertBC [64]	UPK1B, IGF2, CRH, ANXA10, and ABL	46.2%	77%	Study of 140 patients showed Xpert BC outperforms cytology at sensitivity and NPV even in low grade tumor, with no reduction of specificity [65].
		DNA-based tests		
Assure MDx [66]	FGFR3, TERT, and HRAS in combination with methylation analysis of OTX1, ONECUT2, and TWIST1	97%	83%	Follow-up validation study demonstrated 93% sensitivity and 86% specificity [67]
UroSEEK [68]	Mutations in 11 genes or presence of abnormal number of chromosomes	96%	88%	
Uromonitor [69]	FGFR3 hotspot and TERT promoter mutations	73.5%	93.2%	
		DNA methylation assays		
EpiCheck [70]	15 proprietary DNA methylated genes	68.2%	88.0%	

9 Références bibliographiques

1. Abdel-Rahman, O. 2019. Bladder cancer mortality after a diagnosis of nonmuscle-invasive bladder carcinoma. Future oncology (London, England) **15**(19): 2267-2275. doi: 10.2217/fon-2018-0861.
2. Abogunrin, F., O'Kane, H.F., Ruddock, M.W., Stevenson, M., Reid, C.N., O'Sullivan, J.M., Anderson, N.H., O'Rourke, D., Duggan, B., Lamont, J.V., Boyd, R.E., Hamilton, P., Nambirajan, T., and Williamson, K.E. 2012. The impact of biomarkers in multivariate algorithms for bladder cancer diagnosis in patients with hematuria. Cancer **118**(10): 2641-2650. doi: 10.1002/cncr.26544.
3. Adeloye, D., Harhay, M.O., Ayepola, O.O., Dos Santos, J.P., David, R.A., Ogunlana, O.O., Gadanya, M., Osamor, V.C., Amuta, A.O., Iweala, E.E., Auta, A., and Rebbeck, T.R. 2019. Estimate of the incidence of bladder cancer in Africa: A systematic review and Bayesian meta-analysis. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association **26**(1): 102-112. doi: 10.1111/iju.13824.
4. Al-Maghrebi, M., Kehinde, E.O., Kapila, K., and Anim, J.T. 2012. Urinary survivin mRNA expression and urinary nuclear matrix protein 22 BladderChek(R) and urine cytology in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre **21**(3): 295-297. doi: 10.1159/000334811.
5. Anastasi, E., Maggi, M., Tartaglione, S., Angeloni, A., Gennarini, G., Leoncini, P.P., Sperduti, I., Di Lascio, G., De Stefano, V., Di Pierro, G.B., Del Giudice, F., Busetto, G.M., De Berardinis, E., and Sciarra, A. 2020. Predictive value of MCM5 (ADXBLADDER) analysis in urine of men evaluated for the initial diagnosis of bladder cancer: A comparative prospective study. Diagnostic cytopathology **48**(11): 1034-1040. doi: 10.1002/dc.24530.
6. Anastasiadis, A., Cordeiro, E., Bus, M.T., Alivizatos, G., de la Rosette, J.J., and de Reijke, T.M. 2012. Follow-up procedures for non-muscle-invasive bladder cancer: an update. Expert review of anticancer therapy **12**(9): 1229-1241. doi: 10.1586/era.12.98.
7. Arita, Y., Shigeta, K., Akita, H., Suzuki, T., Kufukihara, R., Kwee, T.C., Ishii, R., Mikami, S., Okuda, S., Kikuchi, E., Oya, M., and Jinzaki, M. 2021. Clinical utility of the Vesical Imaging-Reporting and Data System for muscle-invasive bladder cancer between radiologists and urologists based on multiparametric MRI including 3D FSE T2-weighted acquisitions. European radiology **31**(2): 875-883. doi: 10.1007/s00330-020-07153-5.
8. Arora, V.K., Sarungbam, J., Bhatia, A., Singh, N., Agrawal, V., and Aggarwal, S. 2010. Usefulness of NMP22 as an adjunct to a typical urine cytology and low-grade urothelial carcinoma. Diagnostic cytopathology **38**(11): 788-790. doi: 10.1002/dc.21286.
9. Avcu, S., Koseoglu, M.N., Ceylan, K., Bulut, M.D., and Unal, O. 2011. The value of diffusion-weighted MRI in the diagnosis of malignant and benign urinary bladder lesions. The British journal of radiology **84**(1006): 875-882. doi: 10.1259/bjr/30591350.
10. Babjuk, M., Bohle, A., Burger, M., Capoun, O., Cohen, D., Comperat, E.M., Hernandez, V., Kaasinen, E., Palou, J., Roupret, M., van Rhijn, B.W., Shariat, S.F., Soukup, V., Sylvester, R.J., and Zigeuner, R. 2017. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. European urology **71**(3): 447-461. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.041.
11. Barbieri, C.E., Cha, E.K., Chromecki, T.F., Dunning, A., Lotan, Y., Svatek, R.S., Scherr, D.S., Karakiewicz, P.I., Sun, M., Mazumdar, M., and Shariat, S.F. 2012. Decision curve analysis assessing the clinical benefit of NMP22 in the detection of bladder cancer: secondary analysis of a prospective trial. BJU international **109**(5): 685-690. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.010419.x.
12. Barchetti, G., Simone, G., Ceravolo, I., Salvo, V., Campa, R., Del Giudice, F., De Berardinis, E., Buccilli, D., Catalano, C., Gallucci, M., Catto, J.W.F., and Panebianco, V. 2019. Multiparametric MRI of the bladder: inter-observer agreement and accuracy

with the Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) at a single reference center. European radiology **29**(10): 5498-5506. doi: 10.1007/s00330-019-06117-8.
13. Barkan, G.A., Wojcik, E.M., Nayar, R., Savic-Prince, S., Quek, M.L., Kurtycz, D.F., and Rosenthal, D.L. 2016. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. Acta cytologica **60**(3): 185-197. doi: 10.1159/000446270.
14. Bell, M.D., Yafi, F.A., Brimo, F., Steinberg, J., Aprikian, A.G., Tanguay, S., and Kassouf, W. 2016. Prognostic value of urinary cytology and other biomarkers for recurrence and progression in bladder cancer: a prospective study. World journal of urology **34**(10): 1405-1409. doi: 10.1007/s00345-016-1795-5.
15. Bhat, A., and Ritch, C.R. 2019. Urinary biomarkers in bladder cancer: where do we stand? Current opinion in urology **29**(3): 203-209. doi: 10.1097/mou.0000000000000605.
16. Białek, Ł., Czerwińska, K., Fus, Ł., Krajewski, W., Sadowska, A., Radziszewski, P., Dobruch, J., Kryst, P., and Poletajew, S. 2021. MCM5 urine expression (ADXBLADDER) is a reliable biomarker of high-risk non- muscle-invasive bladder cancer recurrence: A prospective matched case-control study. Cancer biomarkers : section A of Disease markers **30**(2): 139-143. doi: 10.3233/cbm-200316.
17. Breen, V., Kasabov, N., Kamat, A.M., Jacobson, E., Suttie, J.M., O'Sullivan, P.J., Kavalieris, L., and Darling, D.G. 2015. A holistic comparative analysis of diagnostic tests for urothelial carcinoma: a study of Cxbladder Detect, UroVysion® FISH, NMP22® and cytology based on imputation of multiple datasets. BMC medical research methodology **15**: 45. doi: 10.1186/s12874-015-0036-8.
18. Brems-Eskildsen, A.S., Zieger, K., Toldbod, H., Holcomb, C., Higuchi, R., Mansilla, F., Munksgaard, P.P., Borre, M., Ørntoft, T.F., and Dyrskjøt, L. 2010. Prediction and diagnosis of bladder cancer recurrence based on urinary content of hTERT, SENP1, PPP1CA, and MCM5 transcripts. BMC cancer **10**: 646. doi: 10.1186/1471-2407-10-646.
19. Brisuda, A., Háček, J., Čechová, M., Škapa, P., and Babjuk, M. 2019. Diagnosis of urinary bladder urothelial carcinoma by immunocytology with p53, MCM5, MCM2 and Ki-67 antibodies using cell blocks derived from urine. Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology **30**(5): 510-518. doi: 10.1111/cyt.12698.
20. Burger, M., Catto, J.W., Dalbagni, G., Grossman, H.B., Herr, H., Karakiewicz, P., Kassouf, W., Kiemeney, L.A., La Vecchia, C., Shariat, S., and Lotan, Y. 2013. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. European urology **63**(2): 234-241. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.
21. Cancel-Tassin, G., Roupret, M., Pinar, U., Gaffory, C., Vanie, F., Ondet, V., Comperat, E., and Cussenot, O. 2021. Assessment of Xpert Bladder Cancer Monitor test performance for the detection of recurrence during non-muscle invasive bladder cancer follow-up. World journal of urology. doi: 10.1007/s00345-021-03629-1.
22. Carando, R., Afferi, L., Marra, G., Krajewski, W., Pagliarulo, V., Abufaraj, M., Xylinas, E., Cathelineau, X., Sanchez-Salas, R., and Moschini, M. 2020. The effectiveness of multiparametric magnetic resonance imaging in bladder cancer (Vesical Imaging-Reporting and Data System): A systematic review. Arab journal of urology **18**(2): 67-71. doi: 10.1080/2090598X.2020.1733818.
23. Caraway, N.P., Khanna, A., Fernandez, R.L., Payne, L., Bassett, R.L., Jr., Zhang, H.Z., Kamat, A., and Katz, R.L. 2010. Fluorescence in situ hybridization for detecting urothelial carcinoma: a clinicopathologic study. Cancer Cytopathol **118**(5): 259-268. doi: 10.1002/cncy.20099.
24. Cavallo, D., Casadio, V., Bravaccini, S., Iavicoli, S., Pira, E., Romano, C., Fresegna, A.M., Maiello, R., Ciervo, A., Buresti, G., Zoli, W., and Calistri, D. 2014. Assessment of DNA damage and telomerase activity in exfoliated urinary cells as sensitive and noninvasive biomarkers for early diagnosis of bladder cancer in ex-workers of a rubber tyres industry. BioMed research international **2014**: 370907. doi: 10.1155/2014/370907.

25. Chavan, S., Bray, F., Lortet-Tieulent, J., Goodman, M., and Jemal, A. 2014. International variations in bladder cancer incidence and mortality. European urology **66**(1): 59-73. doi: 10.1016/j.eururo.2013.10.001.
26. Chen, Y., Tao, B., Peng, Y., Yang, W., Wang, C., Xiang, X., Zhang, T., Gao, L., Yi, J., Zhou, X., and Huang, J. 2017. Utility of Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) to Sub-Classify Low-Grade Urothelial Carcinoma for Prognostication. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research **23**: 3161-3167. doi: 10.12659/msm.902481.
27. Chou, R., Gore, J.L., Buckley, D., Fu, R., Gustafson, K., Griffin, J.C., Grusing, S., and Selph, S. 2015. Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of internal medicine **163**(12): 922-931. doi: 10.7326/m15-0997.
28. Clin, B., and Pairon, J.C. 2014. Medical follow-up for workers exposed to bladder carcinogens: the French evidence-based and pragmatic statement. BMC public health **14**: 1155. doi: 10.1186/1471-2458-14-1155.
29. Compérat, E., Larré, S., Roupret, M., Neuzillet, Y., Pignot, G., Quintens, H., Houéde, N., Roy, C., Durand, X., Varinot, J., Vordos, D., Rouanne, M., Bakhri, M.A., Bertrand, P., Jeglinschi, S.C., Cussenot, O., Soulié, M., and Pfister, C. 2015. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. Virchows Archiv : an international journal of pathology **466**(5): 589-594. doi: 10.1007/s00428-015-1739-2.
30. Comploj, E., Mian, C., Ambrosini-Spaltro, A., Dechet, C., Palermo, S., Trenti, E., Lodde, M., Horninger, W., and Pycha, A. 2013. uCyt+/ImmunoCyt and cytology in the detection of urothelial carcinoma: an update on 7422 analyses. Cancer Cytopathol **121**(7): 392-397. doi: 10.1002/cncy.21287.
31. Coskuner, E., Cevik, I., Ozkan, A., Dillioglugil, O., and Akdas, A. 2012. In the cystoscopic follow-up of non-muscle-invasive transitional cell carcinoma, NMP-22 works for high grades, but unreliable in low grades and upper urinary tract tumors. International urology and nephrology **44**(3): 793-798. doi: 10.1007/s11255-012-0144-x.
32. Cowan, B., Klein, E., Jansz, K., Westenfelder, K., Bradford, T., Peterson, C., Scherr, D., Karsh, L.I., Blair Egerdie, R., Witjes, J.A., Trainer, A., Harris, R., Goldfarb, B., Flax, S., Kroeger, R., Boyd, B., Liao, J., Patel, S., Bridge, J., Reuter, V., Quigley, N., Brown, S., Zhao, S., Satya, M., Bates, M., Simon, I.M., Campbell, S., and Lotan, Y. 2021. Longitudinal Follow-up and Performance Validation of a mRNA-based Urine Test (Xpert® Bladder Cancer Monitor) for surveillance in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Patients. BJU international. doi: 10.1111/bju.15418.
33. Cozar, J.M., Minana, B., Palou-Redorta, J., Medina, R.A., de la Rosa-Kehrmann, F., Lozano-Palacio, F., Ribal-Caparros, M.J., Hernandez-Fernandez, C., Castineiras-Fernandez, J.J., Requena, M.J., Moreno-Sierra, J., Carballido-Rodriguez, J., and Baena-Gonzalez, V. 2015. Comparative analysis of the incidence of bladder cancer in the communities of Andalusia, Catalonia and Madrid in 2011. Actas urologicas espanolas **39**(7): 420-428. doi: 10.1016/j.acuro.2014.11.003.
34. D'Elia, C., Folchini, D.M., Mian, C., Hanspeter, E., Schwienbacher, C., Spedicato, G.A., Pycha, S., Vjaters, E., Degener, S., Kafka, M., Pycha, A., and Trenti, E. 2021. Diagnostic value of Xpert((R)) Bladder Cancer Monitor in the follow-up of patients affected by non-muscle invasive bladder cancer: an update. Ther Adv Urol **13**: 1756287221997183. doi: 10.1177/1756287221997183.
35. D. Elia, C., Pycha, A., Folchini, D.M., Mian, C., Hanspeter, E., Schwienbacher, C., Vjaters, E., Pycha, A., and Trenti, E. 2019. Diagnostic predictive value of Xpert Bladder Cancer Monitor in the follow-up of patients affected by non-muscle invasive bladder cancer. Journal of clinical pathology **72**(2): 140-144. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205393.
36. Daggulli, M., Onur, M.R., Firdolas, F., Onur, R., Kocakoc, E., and Orhan, I. 2011. Role of diffusion MRI and apparent diffusion coefficient measurement in the diagnosis,

staging and pathological classification of bladder tumors. Urologia internationalis **87**(3): 346-352. doi: 10.1159/000330925.
37. Davidson, P.J., McGeoch, G., and Shand, B. 2019. Inclusion of a molecular marker of bladder cancer in a clinical pathway for investigation of haematuria may reduce the need for cystoscopy. The New Zealand medical journal **132**(1497): 55-64.
38. Davidson, P.J., McGeoch, G., and Shand, B. 2020. Assessment of a clinical pathway for investigation of haematuria that reduces the need for cystoscopy. The New Zealand medical journal **133**(1527): 71-82.
39. Deininger, S., Todenhofer, T., Hennenlotter, J., Gerber, V., Schwarz, J., Bedke, J., Schwentner, C., Stenzl, A., and Rausch, S. 2018. Impact of variant microscopic interpretation of the uCyt+ immunocytological urine test for the detection of bladder cancer. Diagnostic cytopathology **46**(2): 111-116. doi: 10.1002/dc.23857.
40. Del Giudice, F., Barchetti, G., De Berardinis, E., Pecoraro, M., Salvo, V., Simone, G., Sciarra, A., Leonardo, C., Gallucci, M., Catalano, C., Catto, J.W.F., and Panebianco, V. 2020a. Prospective Assessment of Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) and Its Clinical Impact on the Management of High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients Candidate for Repeated Transurethral Resection. European urology **77**(1): 101-109. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.029.
41. Del Giudice, F., Leonardo, C., Simone, G., Pecoraro, M., De Berardinis, E., Cipollari, S., Flammia, S., Bicchetti, M., Busetto, G.M., Chung, B.I., Gallucci, M., Catalano, C., and Panebianco, V. 2020b. Preoperative detection of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) score 5 reliably identifies extravesical extension of urothelial carcinoma of the urinary bladder and predicts significant delayed time to cystectomy: time to reconsider the need for primary deep transurethral resection of bladder tumour in cases of locally advanced disease? BJU international **126**(5): 610-619. doi: 10.1111/bju.15188.
42. Dimashkieh, H., Wolff, D.J., Smith, T.M., Houser, P.M., Nietert, P.J., and Yang, J. 2013. Evaluation of urovysion and cytology for bladder cancer detection: a study of 1835 paired urine samples with clinical and histologic correlation. Cancer Cytopathol **121**(10): 591-597. doi: 10.1002/cncy.21327.
43. Dobbs, R.W., Hugar, L.A., Revenig, L.M., Al-Qassab, S., Petros, J.A., Ritenour, C.W., Issa, M.M., and Canter, D.J. 2014. Incidence and clinical characteristics of lower urinary tract symptoms as a presenting symptom for patients with newly diagnosed bladder cancer. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology **40**(2): 198-203. doi: 10.1590/s1677-5538.ibju.2014.02.09.
44. Dogan, C., Pelit, E.S., Yildirim, A., Zemheri, I.E., Canakci, C., Basok, E.K., and Caskurlu, T. 2013. The value of the NMP22 test for superficial bladder cancer diagnosis and follow-up. Turkish journal of urology **39**(3): 137-142. doi: 10.5152/tud.2013.029.
45. Dudderidge, T., Stockley, J., Nabi, G., Mom, J., Umez-Eronini, N., Hrouda, D., Cresswell, J., and McCracken, S.R.C. 2020. A Novel, non-invasive Test Enabling Bladder Cancer Detection in Urine Sediment of Patients Presenting with Haematuria-A Prospective Multicentre Performance Evaluation of ADXBLADDER. European urology oncology **3**(1): 42-46. doi: 10.1016/j.euo.2019.06.006.
46. El-Assmy, A., Abou-El-Ghar, M.E., Refaie, H.F., Mosbah, A., and El-Diasty, T. 2012. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in follow-up of superficial urinary bladder carcinoma after transurethral resection: initial experience. BJU international **110**(11 Pt B): E622-627. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11345.x.
47. El Mrini, M., and Xylinas, E. 2014. [Diagnostic and prognostic markers in non-muscle invasive bladder cancer]. La Revue du praticien **64**(10): 1386-1387.
48. Elsawy, A.A., Awadalla, A., Elsayed, A., Abdullateef, M., and Abol-Enein, H. 2020. Prospective Validation of Clinical Usefulness of a Novel mRNA-based Urine Test (Xpert® Bladder Cancer Monitor) for surveillance in Non Muscle Invasive Bladder Cancer. Urologic oncology. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.07.013.
49. Erikson, M.S., Petersen, A.C., Andersen, K.K., Andreasen, A.H., Friis, S., Mogensen, K., and Hermann, G.G. 2018. National incidence and survival of patients with non-

invasive papillary urothelial carcinoma: a Danish population study. Scandinavian journal of urology **52**(5-6): 364-370. doi: 10.1080/21681805.2018.1518926.
50. Faivre d'Arcier, B., Celhay, O., Safsaf, A., Zairi, A., Pfister, C., Soulié, M., Rozet, F., Rouprêt, M., Fromont, G., Mazerolles, C., Gobet, F., Fetissof, F., and Irani, J. 2010. [T1 bladder carcinoma: prognostic value of the muscularis mucosae invasion (T1a/T1b). A multicenter study by the French Urological Association (CCAFU)]. Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie **20**(6): 440-449. doi: 10.1016/j.purol.2010.02.002.
51. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., and Bray, F. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer **136**(5): E359-386. doi: 10.1002/ijc.29210.
52. Fernandez, M.I., Parikh, S., Grossman, H.B., Katz, R., Matin, S.F., Dinney, C.P., and Kamat, A.M. 2012. The role of FISH and cytology in upper urinary tract surveillance after radical cystectomy for bladder cancer. Urologic oncology **30**(6): 821-824. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.08.006.
53. Fisher, E., Subramonian, K., and Omar, M.I. 2014. The role of alpha blockers prior to removal of urethral catheter for acute urinary retention in men. The Cochrane database of systematic reviews(6): Cd006744. doi: 10.1002/14651858.CD006744.pub3.
54. Fosså, S.D., Ous, S., Espetveit, S., and Langmark, F. 1992. Patterns of primary care and survival in 336 consecutive unselected Norwegian patients with bladder cancer. Scandinavian journal of urology and nephrology **26**(2): 131-138. doi: 10.1080/00365599.1992.11690444.
55. Fritsche, H.M., Burger, M., Dietmaier, W., Denzinger, S., Bach, E., Otto, W., Doblinger, M., Schwarz, S., Buchner, H., and Hartmann, A. 2010. Multicolor FISH (UroVysion) facilitates follow-up of patients with high-grade urothelial carcinoma of the bladder. American journal of clinical pathology **134**(4): 597-603. doi: 10.1309/ajcpkkwbdsaoz4rw.
56. Funatsu, H., Imamura, A., Takano, H., Ueda, T., and Uno, T. 2012. Can pretreatment ADC values predict recurrence of bladder cancer after transurethral resection? European journal of radiology **81**(11): 3115-3119. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.06.009.
57. Galvan, A.B., Salido, M., Espinet, B., Placer, J., Pijuan, L., Juanpere, N., Lloreta, J., Sole, F., and Gelabert-Mas, A. 2011. A multicolor fluorescence in situ hybridization assay: A monitoring tool in the surveillance of patients with a history of non-muscle-invasive urothelial cell carcinoma: A prospective study. Cancer Cytopathol **119**(6): 395-403. doi: 10.1002/cncy.20168.
58. Garcia-Velandria, F., Sanchez-Garcia, J.F., Rodriguez-Toves, L.A., Alvarez-Buitrago, L., Conde-Redondo, C., Rodriguez-Tesedo, V., Amon-Sesmero, J.H., Cepeda-Delgado, M., Cobos-Carbo, A., Alonso-Fernandez, D., and Martinez-Sagarra, J.M. 2014. Predicting results of daily-practice cystoscopies. Actas urologicas espanolas **38**(8): 538-543. doi: 10.1016/j.acuro.2013.12.011.
59. Giberti, C., Gallo, F., Schenone, M., and Genova, A. 2010. Early results of urothelial carcinoma screening in a risk population of coke workers: urothelial carcinoma among coke workers. Biomedical and environmental sciences : BES **23**(4): 300-304. doi: 10.1016/s0895-3988(10)60067-0.
60. Glass, R.E., Coutsouvelis, C., Sheikh-Fayyaz, S., Chau, K., Rosen, L., Brenkert, R., Slim, F., Epelbaum, F., Das, K., and Cocker, R.S. 2016. Two-tiered subdivision of atypia on urine cytology can improve patient follow-up and optimize the utility of UroVysion. Cancer Cytopathol **124**(3): 188-195. doi: 10.1002/cncy.21630.
61. Golabesk, T., Palou, J., Rodriguez, O., Parada, R., Skrobot, S., Pena, J.A., and Villavicencio, H. 2017. Long-term Bladder and Upper Urinary Tract Follow-up Recurrence and Progression Rates of G1-2 Non-muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. Urology **100**: 145-150. doi: 10.1016/j.urology.2016.07.063.
62. Gomella, L.G., Mann, M.J., Cleary, R.C., Hubosky, S.G., Bagley, D.H., Thumar, A.B., McCue, P.A., Lallas, C.D., and Trabulsi, E.J. 2017. Fluorescence in situ hybridization

(FISH) in the diagnosis of bladder and upper tract urothelial carcinoma: the largest single-institution experience to date. The Canadian journal of urology **24**(1): 8620-8626.
63. Gontero, P., Montanari, E., Roupret, M., Longo, F., Stockley, J., Kennedy, A., Rodriguez, O., McCracken, S.R.C., Dudderidge, T., Sieverink, C., Vanié, F., Allasia, M., Witjes, J.A., Sylvester, R., Colombel, M., and Palou, J. 2021. Comparison of the performances of the ADXBLADDER test and urinary cytology in the follow-up of non-muscle-invasive bladder cancer: a blinded prospective multicentric study. BJU international **127**(2): 198-204. doi: 10.1111/bju.15194.
64. Gopalakrishna, A., Fantony, J.J., Longo, T.A., Owusu, R., Foo, W.C., Dash, R., Denton, B.T., and Inman, B.A. 2017. Anticipatory Positive Urine Tests for Bladder Cancer. Annals of surgical oncology **24**(6): 1747-1753. doi: 10.1245/s10434-016-5763-5.
65. Grossman, H.B., Messing, E., Soloway, M., Tomera, K., Katz, G., Berger, Y., and Shen, Y. 2005. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. Jama **293**(7): 810-816. doi: 10.1001/jama.293.7.810.
66. Gunlusoy, B., Ceylan, Y., Degirmenci, T., Aydogdu, O., Bozkurt, I.H., Yonguc, T., Sen, V., and Kozacioglu, Z. 2016. The potential effect of age on the natural behavior of bladder cancer: Does urothelial cell carcinoma progress differently in various age groups? The Kaohsiung journal of medical sciences **32**(5): 261-266. doi: 10.1016/j.kjms.2016.03.002.
67. Halefoglu, A.M., Sen, E.Y., Tanriverdi, O., and Yilmaz, F. 2013. Utility of diffusion-weighted MRI in the diagnosis of bladder carcinoma. Clinical imaging **37**(6): 1077-1083. doi: 10.1016/j.clinimag.2013.04.012.
68. Hendricksen, K., Aziz, A., Bes, P., Chun, F.K., Dobruch, J., Kluth, L.A., Gontero, P., Necchi, A., Noon, A.P., van Rhijn, B.W.G., Rink, M., Roghmann, F., Roupret, M., Seiler, R., Shariat, S.F., Qvick, B., Babjuk, M., Xylinas, E., and Young Academic Urologists Urothelial Carcinoma Group of the European Association of, U. 2019. Discrepancy Between European Association of Urology Guidelines and Daily Practice in the Management of Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a European Survey. European urology focus **5**(4): 681-688. doi: 10.1016/j.euf.2017.09.002.
69. Heney, N.M., Proppe, K., Prout, G.R., Jr., Griffin, P.P., and Shipley, W.U. 1983. Invasive bladder cancer: tumor configuration, lymphatic invasion and survival. The Journal of urology **130**(5): 895-897. doi: 10.1016/s0022-5347(17)51558-x.
70. Ho, C.C., Tan, W.P., Pathmanathan, R., Tan, W.K., and Tan, H.M. 2013. Fluorescence-in-situ-hybridization in the surveillance of urothelial cancers: can use of cystoscopy or ureteroscopy be deferred? Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP **14**(7): 4057-4059. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.7.4057.
71. Holmäng, S., Andius, P., Hedelin, H., Wester, K., Busch, C., and Johansson, S.L. 2001. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. The Journal of urology **165**(4): 1124-1128; discussion 1128-1130.
72. Holmäng, S., Hedelin, H., Anderström, C., and Johansson, S.L. 1995. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. The Journal of urology **153**(6): 1823-1826; discussion 1826-1827.
73. Hong, S.B., Lee, N.K., Kim, S., Son, I.W., Ha, H.K., Ku, J.Y., Kim, K.H., and Park, W.Y. 2020. Vesical Imaging-Reporting and Data System for Multiparametric MRI to Predict the Presence of Muscle Invasion for Bladder Cancer. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI **52**(4): 1249-1256. doi: 10.1002/jmri.27141.
74. Hosseini, J., Golshan, A.R., Mazloomfard, M.M., Mehrsai, A.R., Zargar, M.A., Ayati, M., Shakeri, S., Jasemi, M., and Kabiri, M. 2012. Detection of recurrent bladder cancer: NMP22 test or urine cytology? Urology journal **9**(1): 367-372.
75. Huber, S., Schwentner, C., Taeger, D., Pesch, B., Nasterlack, M., Leng, G., Mayer, T., Gawrych, K., Bonberg, N., Pelster, M., Johnen, G., Bontrup, H., Wellhausser, H., Bierfreund, H.G., Wiens, C., Bayer, C., Eberle, F., Scheuermann, B., Kluckert, M., Feil,

G., Bruning, T., and Stenzl, A. 2012. Nuclear matrix protein-22: a prospective evaluation in a population at risk for bladder cancer. Results from the UroScreen study. BJU international **110**(5): 699-708. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10883.x.

76. Huysentruyt, C.J., Baldewijns, M.M., Ruland, A.M., Tonk, R.J., Vervoort, P.S., Smits, K.M., van de Beek, C., and Speel, E.J. 2011. Modified UroVysion scoring criteria increase the urothelial carcinoma detection rate in cases of equivocal urinary cytology. Histopathology **58**(7): 1048-1053. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03859.x.
77. Hwang, E.C., Choi, H.S., Jung, S.I., Kwon, D.D., Park, K., and Ryu, S.B. 2011. Use of the NMP22 BladderChek test in the diagnosis and follow-up of urothelial cancer: a cross-sectional study. Urology **77**(1): 154-159. doi: 10.1016/j.urology.2010.04.059.
78. Ikeda, A., Kojima, T., Kawai, K., Hinotsu, S., Keino, N., Shiga, K., Miyake, H., Miyata, Y., Enomoto, Y., Shimizu, F., Anai, S., Matsuyama, H., Suzuki, C., Kanimoto, Y., Shigeta, K., Naito, S., Akaza, H., and Nishiyama, H. 2020. Risk for intravesical recurrence of bladder cancer stratified by the results on two consecutive UroVysion fluorescence in situ hybridization tests: a prospective follow-up study in Japan. International journal of clinical oncology **25**(6): 1163-1169. doi: 10.1007/s10147-020-01634-9.
79. Iwata, H., Sassa, N., Kato, M., Murase, Y., Seko, S., Kawanishi, H., Hattori, R., Gotoh, M., and Tsuzuki, T. 2021. UroVysion(®) predicts intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a prospective study. International journal of clinical oncology **26**(1): 178-185. doi: 10.1007/s10147-020-01785-9.
80. Jeong, S., Park, Y., Cho, Y., Kim, Y.R., and Kim, H.S. 2012. Diagnostic values of urine CYFRA21-1, NMP22, UBC, and FDP for the detection of bladder cancer. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry **414**: 93-100. doi: 10.1016/j.cca.2012.08.018.
81. Joung, J.Y., Park, S., Yoon, H., Kwon, W.A., Cho, I.C., Seo, H.K., Chung, J., Hwang, S.H., Lee, C.W., and Lee, K.H. 2013. Overestimation of nuclear matrix protein 22 in concentrated urine. Urology **82**(5): 1059-1064. doi: 10.1016/j.urology.2013.05.056.
82. Kamat, A.M., Hegarty, P.K., Gee, J.R., Clark, P.E., Svatek, R.S., Hegarty, N., Shariat, S.F., Xylinas, E., Schmitz-Drager, B.J., Lotan, Y., Jenkins, L.C., Droller, M., van Rhijn, B.W., and Karakiewicz, P.I. 2013. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Screening, diagnosis, and molecular markers. European urology **63**(1): 4-15. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.057.
83. Kassab-Chahmi D. & Méjean A., Rébillard, X., Coloby, P., Irani, J., Bensalah, B., Rouprêt, M., Rozet, F., Durand, X., Lamy, P.-J., Mongiat-Artus, P., Descotes, J.-L., and l'AFU, e.l.m.d.C.d.P.P.d. 2016. Référentiel national de bonnes pratiques cliniques du Comité de Cancérologie de l'AFU (CCAFU) 2016-2018 : Méthodologie. Progrès en Urologie **27**(Suppl. 1): S3-S24.
84. Kavalieris, L., O'Sullivan, P., Frampton, C., Guilford, P., Darling, D., Jacobson, E., Suttie, J., Raman, J.D., Shariat, S.F., and Lotan, Y. 2017. Performance Characteristics of a Multigene Urine Biomarker Test for Monitoring for Recurrent Urothelial Carcinoma in a Multicenter Study. The Journal of urology **197**(6): 1419-1426. doi: 10.1016/j.juro.2016.12.010.
85. Kehinde, E.O., Al-Mulla, F., Kapila, K., and Anim, J.T. 2011. Comparison of the sensitivity and specificity of urine cytology, urinary nuclear matrix protein-22 and multitarget fluorescence in situ hybridization assay in the detection of bladder cancer. Scandinavian journal of urology and nephrology **45**(2): 113-121. doi: 10.3109/00365599.2010.533694.
86. Kelly, J.D., Dudderidge, T.J., Wollenschlaeger, A., Okoturo, O., Burling, K., Tulloch, F., Halsall, I., Prevost, T., Prevost, A.T., Vasconcelos, J.C., Robson, W., Leung, H.Y., Vasdev, N., Pickard, R.S., Williams, G.H., and Stoeber, K. 2012. Bladder cancer diagnosis and identification of clinically significant disease by combined urinary detection of Mcm5 and nuclear matrix protein 22. PloS one **7**(7): e40305. doi: 10.1371/journal.pone.0040305.

87. Kiemeney, L.A., Witjes, J.A., Heijbroek, R.P., Verbeek, A.L., and Debruyne, F.M. 1993. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. The Journal of urology **150**(1): 60-64. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35397-1.
88. Kikuchi, K., Shigihara, T., Hashimoto, Y., Miyajima, M., Haga, N., Kojima, Y., and Shishido, F. 2017. Apparent diffusion coefficient on magnetic resonance imaging (MRI) in bladder cancer: relations with recurrence/progression risk. Fukushima journal of medical science **63**(2): 90-99. doi: 10.5387/fms.2017-05.
89. Kim, P.H., Sukhu, R., Cordon, B.H., Sfakianos, J.P., Sjoberg, D.D., Hakimi, A.A., Dalbagni, G., Lin, O., and Herr, H.W. 2014. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. BJU international **114**(3): 354-359. doi: 10.1111/bju.12516.
90. Kim, S.H. 2020. Validation of vesical imaging reporting and data system for assessing muscle invasion in bladder tumor. Abdominal radiology (New York) **45**(2): 491-498. doi: 10.1007/s00261-019-02190-1.
91. Kobayashi, S., Koga, F., Kajino, K., Yoshita, S., Ishii, C., Tanaka, H., Saito, K., Masuda, H., Fujii, Y., Yamada, T., and Kihara, K. 2014. Apparent diffusion coefficient value reflects invasive and proliferative potential of bladder cancer. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI **39**(1): 172-178. doi: 10.1002/jmri.24148.
92. Kobayashi, S., Koga, F., Yoshida, S., Masuda, H., Ishii, C., Tanaka, H., Komai, Y., Yokoyama, M., Saito, K., Fujii, Y., Kawakami, S., and Kihara, K. 2011. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in bladder cancer: potential utility of apparent diffusion coefficient values as a biomarker to predict clinical aggressiveness. European radiology **21**(10): 2178-2186. doi: 10.1007/s00330-011-2174-7.
93. Kocsmar, I., Pajor, G., Gyongyosi, B., Szekely, E., Varga, M., Kocsmar, E., Kenessey, I., Beothe, T., Sule, N., Majoros, A., Szendroi, A., Nyirady, P., Kiss, A., Riesz, P., and Lotz, G. 2020. Development and Initial Testing of a Modified UroVysion-Based Fluorescence In Situ Hybridization Score for Prediction of Progression in Bladder Cancer. American journal of clinical pathology **153**(2): 274-284. doi: 10.1093/ajcp/aqz165.
94. Kojima, T., Nishiyama, H., Ozono, S., Hinotsu, S., Keino, N., Yamaguchi, A., Sakai, H., Enomoto, Y., Horie, S., Fujimoto, K., Matsuyama, H., Okamura, T., Kanimoto, Y., Oya, M., Nonomura, N., Naito, S., and Akaza, H. 2018. Clinical evaluation of two consecutive UroVysion fluorescence in situ hybridization tests to detect intravesical recurrence of bladder cancer: a prospective blinded comparative study in Japan. International journal of clinical oncology **23**(6): 1140-1147. doi: 10.1007/s10147-018-1311-6.
95. Konety, B., Shore, N., Kader, A.K., Porten, S., Daneshmand, S., Lough, T., and Lotan, Y. 2019. Evaluation of Cxbladder and Adjudication of Atypical Cytology and Equivocal Cystoscopy. European urology **76**(2): 238-243. doi: 10.1016/j.eururo.2019.04.035.
96. Koya, M., Osborne, S., Chemaslé, C., Porten, S., Schuckman, A., and Kennedy-Smith, A. 2020. An evaluation of the real world use and clinical utility of the Cxbladder Monitor assay in the follow-up of patients previously treated for bladder cancer. BMC urology **20**(1): 12. doi: 10.1186/s12894-020-0583-0.
97. Lavery, H.J., Zaharieva, B., McFaddin, A., Heerema, N., and Pohar, K.S. 2017. A prospective comparison of UroVysion FISH and urine cytology in bladder cancer detection. BMC cancer **17**(1): 247. doi: 10.1186/s12885-017-3227-3.
98. Lebret, T., Pignot, G., Colombel, M., Guy, L., Rebillard, X., Savareux, L., Roumigue, M., Nivet, S., Coutade Saidi, M., Piaton, E., and Radulescu, C. 2021. Artificial intelligence to improve cytology performances in bladder carcinoma detection: results of the VisioCyt assay. BJU international. doi: 10.1111/bju.15382.
99. Li, H.X., Wang, M.R., Zhao, H., Cao, J., Li, C.L., and Pan, Q.J. 2013. Comparison of fluorescence in situ hybridization, NMP22 bladderchek, and urinary liquid-based cytology in the detection of bladder urothelial carcinoma. Diagnostic cytopathology **41**(10): 852-857. doi: 10.1002/dc.22969.

100. Liem, E., Baard, J., Cauberg, E.C.C., Bus, M.T.J., de Bruin, D.M., Laguna Pes, M.P., de la Rosette, J., and de Reijke, T.M. 2017. Fluorescence in situ hybridization as prognostic predictor of tumor recurrence during treatment with Bacillus Calmette-Guerin therapy for intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. Medical oncology (Northwood, London, England) **34**(10): 172. doi: 10.1007/s12032-017-1033-z.
101. Lista, F., Andres, G., Caceres, F., Ramon de Fata, F., Rodriguez-Barbero, J.M., and Angulo, J.C. 2013. Evaluation of risk of muscle invasion, perivesical and/or lymph node affectation by diffusion-weighted magnetic nuclear resonance in the patient who is a candidate for radical cystectomy. Actas urologicas espanolas **37**(7): 419-424. doi: 10.1016/j.acuro.2013.04.003.
102. Liu, Y.L., Wang, X.L., Yang, X.H., Wu, X.H., He, G.X., Xie, L.M., Cao, X.J., and Guo, X.G. 2021. Pooled analysis of Xpert Bladder Cancer based on the 5 mRNAs for rapid diagnosis of bladder carcinoma. World journal of surgical oncology **19**(1): 42. doi: 10.1186/s12957-021-02154-0.
103. Lotan, Y., Bensalah, K., Ruddell, T., Shariat, S.F., Sagalowsky, A.I., and Ashfaq, R. 2008. Prospective evaluation of the clinical usefulness of reflex fluorescence in situ hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. The Journal of urology **179**(6): 2164-2169. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.105.
104. Lotan, Y., Inman, B.A., Davis, L.G., Kassouf, W., Messing, E., Daneshmand, S., Canter, D., Marble, H.T., Joseph, A.M., Jewell, S., and Boorjian, S.A. 2019. Evaluation of the Fluorescence In Situ Hybridization Test to Predict Recurrence and/or Progression of Disease after bacillus Calmette-Guerin for Primary High Grade Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Results from a Prospective Multicenter Trial. The Journal of urology **202**(5): 920-926. doi: 10.1097/ju.0000000000000355.
105. Lotan, Y., O'Sullivan, P., Raman, J.D., Shariat, S.F., Kavalieris, L., Frampton, C., Guilford, P., Luxmanan, C., Suttie, J., Crist, H., Scherr, D., Asroff, S., Goldfischer, E., Thill, J., and Darling, D. 2017. Clinical comparison of noninvasive urine tests for ruling out recurrent urothelial carcinoma. Urologic oncology **35**(8): 531.e515-531.e522. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.03.008.
106. Lotan, Y., Svatek, R.S., Krabbe, L.M., Xylinas, E., Klatte, T., and Shariat, S.F. 2014. Prospective external validation of a bladder cancer detection model. The Journal of urology **192**(5): 1343-1348. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.087.
107. Ludecke, G., Pilatz, A., Hauptmann, A., Bschleipfer, T., and Weidner, W. 2012. Comparative analysis of sensitivity to blood in the urine for urine-based point-of-care assays (UBC rapid, NMP22 BladderChek and BTA-stat) in primary diagnosis of bladder carcinoma. Interference of blood on the results of urine-based POC tests. Anticancer research **32**(5): 2015-2018.
108. Lutzeyer, W., Rübben, H., and Dahm, H. 1982. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. The Journal of urology **127**(2): 250-252. doi: 10.1016/s0022-5347(17)53725-8.
109. Luzzago, S., Knipper, S., Palumbo, C., Rosiello, G., Pecoraro, A., Deuker, M., Mistretta, F.A., Tian, Z., Musi, G., Montanari, E., Shariat, S.F., Saad, F., Briganti, A., de Cobelli, O., and Karakiewicz, P.I. 2020. Effect of Age on Cancer-specific Mortality in Patients With Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder: A Population-based Competing-risks Analysis Across Disease Stages. American journal of clinical oncology **43**(12): 880-888. doi: 10.1097/coc.0000000000000766.
110. Maffezzini, M., Campodonico, F., Capponi, G., Canepa, G., Casazza, S., Bandelloni, R., Tamagno, S., and Puntoni, M. 2010. Prognostic significance of fluorescent in situ hybridisation in the follow-up of non-muscle-invasive bladder cancer. Anticancer research **30**(11): 4761-4765.
111. Makboul, M., Farghaly, S., and Abdelkawi, I.F. 2019. Multiparametric MRI in differentiation between muscle invasive and non-muscle invasive urinary bladder

cancer with vesical imaging reporting and data system (VI-RADS) application. The British journal of radiology **92**(1104): 20190401. doi: 10.1259/bjr.20190401.

112. Marganski, W.A., El-Sirgany Costa, V., Kilpatrick, M.W., Tafas, T., Yim, J., and Matthews, M. 2011. Digitized microscopy in the diagnosis of bladder cancer: analysis of >3000 cases during a 7-month period. Cancer Cytopathol **119**(4): 279-289. doi: 10.1002/cncy.20145.
113. Matsuyama, H., Ikemoto, K., Eguchi, S., Oga, A., Kawauchi, S., Yamamoto, Y., Kawai, Y., Matsumoto, H., Hara, T., Nagao, K., Sakano, S., and Sasaki, K. 2014. Copy number aberrations using multicolour fluorescence in situ hybridization (FISH) for prognostication in non-muscle-invasive bladder cancer (NIMBC). BJU international **113**(4): 662-667. doi: 10.1111/bju.12232.
114. Matulewicz, R.S., Frainey, B.T., Oberlin, D.T., and Meeks, J.J. 2016. High-Risk of Adverse Pathologic Features in Patients With Clinical T1 High-Grade Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN **14**(11): 1403-1411. doi: 10.6004/jnccn.2016.0150.
115. Mbeutcha, A., Lucca, I., Mathieu, R., Lotan, Y., and Shariat, S.F. 2016. Current Status of Urinary Biomarkers for Detection and Surveillance of Bladder Cancer. The Urologic clinics of North America **43**(1): 47-62. doi: 10.1016/j.ucl.2015.08.005.
116. Miyake, M., Goodison, S., Rizwani, W., Ross, S., Bart Grossman, H., and Rosser, C.J. 2012. Urinary BTA: indicator of bladder cancer or of hematuria. World journal of urology **30**(6): 869-873. doi: 10.1007/s00345-012-0935-9.
117. Mowatt, G., Zhu, S., Kilonzo, M., Boachie, C., Fraser, C., Griffiths, T.R., N'Dow, J., Nabi, G., Cook, J., and Vale, L. 2010. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. Health technology assessment (Winchester, England) **14**(4): 1-331, iii-iv. doi: 10.3310/hta14040.
118. Naeem, A., Naseem, N., Anwar, S., Butt, S., and Nagi, A.H. 2015. CLINICO-PATHOLOGICAL PATTERN, CLASSIFICATION AND STAGING OF URINARY BLADDER CARCINOMAS--A FIVE YEARS EXPERIENCE AT A TERTIARY CARE HOSPITAL IN CENTRAL PUNJAB. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC **27**(1): 131-134.
119. Nagai, T., Okamura, T., Yanase, T., Chaya, R., Moritoki, Y., Kobayashi, D., Akita, H., and Yasui, T. 2019. Examination of Diagnostic Accuracy of UroVysion Fluorescence In Situ Hybridization for Bladder Cancer in a Single Community of Japanese Hospital Patients. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP **20**(4): 1271-1273. doi: 10.31557/apjcp.2019.20.4.1271.
120. Naselli, A., Hurle, R., Paparella, S., Buffi, N.M., Lughezzani, G., Lista, G., Casale, P., Saita, A., Lazzeri, M., and Guazzoni, G. 2018. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. European urology focus **4**(4): 558-567. doi: 10.1016/j.euf.2016.12.011.
121. Neuzillet, Y., Colin, P., Comperat, E., Dubosq, F., Houede, N., Larre, S., Masson-Lecomte, A., Pignot, G., Puech, P., Roumiguie, M., Xylinas, E., Mejean, A., and Roupret, M. 2016. [Observational survey of the French Urological Association Oncology Committee (CCAFU) evaluating the practice of immediate postoperative instillation (IPOP) using mitomycin C for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) treatment]. Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie **26**(3): 181-190. doi: 10.1016/j.purol.2015.12.002.
122. Nielsen, M.E., Smith, A.B., Meyer, A.M., Kuo, T.M., Tyree, S., Kim, W.Y., Milowsky, M.I., Pruthi, R.S., and Millikan, R.C. 2014. Trends in stage-specific incidence rates for urothelial carcinoma of the bladder in the United States: 1988 to 2006. Cancer **120**(1): 86-95. doi: 10.1002/cncr.28397.
123. O'Sullivan, P., Sharples, K., Dalphin, M., Davidson, P., Gilling, P., Cambridge, L., Harvey, J., Toro, T., Giles, N., Luxmanan, C., Alves, C.F., Yoon, H.S., Hinder, V.,

Masters, J., Kennedy-Smith, A., Beaven, T., and Guilford, P.J. 2012. A multigene urine test for the detection and stratification of bladder cancer in patients presenting with hematuria. The Journal of urology **188**(3): 741-747. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.003.

124. Odisho, A.Y., Berry, A.B., Ahmad, A.E., Cooperberg, M.R., Carroll, P.R., and Konety, B.R. 2013. Reflex ImmunoCyt testing for the diagnosis of bladder cancer in patients with atypical urine cytology. European urology **63**(5): 936-940. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.019.
125. Onal, B., Han, U., Yilmaz, S., Koybasioglu, F., and Altug, U. 2015. The use of urinary nuclear matrix protein 22 (NMP22) as a diagnostic adjunct to urine cytology for monitoring of recurrent bladder cancer--institutional experience and review. Diagnostic cytopathology **43**(4): 307-314. doi: 10.1002/dc.23239.
126. Pajor, G., Alpar, D., Kajtar, B., Melegh, B., Somogyi, L., Kneif, M., Bollmann, D., Pajor, L., and Sule, N. 2012. Automated signal pattern evaluation of a bladder cancer specific multiprobe-fish assay applying a user-trainable workstation. Microscopy research and technique **75**(6): 814-820. doi: 10.1002/jemt.21131.
127. Pajor, G., Somogyi, L., Melegh, B., Alpar, D., Kajtar, B., Farkas, L., Kneif, M., Bollmann, D., Pajor, L., and Sule, N. 2011. Urovysion: Considerations on modifying current evaluation scheme, including immunophenotypic targeting and locally set, statistically derived diagnostic criteria. Cytometry. Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology **79**(5): 375-382. doi: 10.1002/cyto.a.21065.
128. Palumbo, C., Pecoraro, A., Rosiello, G., Luzzago, S., Deuker, M., Stolzenbach, F., Tian, Z., Shariat, S.F., Simeone, C., Briganti, A., Saad, F., Berruti, A., Antonelli, A., and Karakiewicz, P.I. 2020. Bladder cancer incidence rates and trends in young adults aged 20-39 years. Urologic oncology. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.06.009.
129. Panebianco, V., Narumi, Y., Altun, E., Bochner, B.H., Efstathiou, J.A., Hafeez, S., Huddart, R., Kennish, S., Lerner, S., Montironi, R., Muglia, V.F., Salomon, G., Thomas, S., Vargas, H.A., Witjes, J.A., Takeuchi, M., Barentsz, J., and Catto, J.W.F. 2018. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). European urology **74**(3): 294-306. doi: 10.1016/j.eururo.2018.04.029.
130. Panzeri, E., Conconi, D., Antolini, L., Redaelli, S., Valsecchi, M.G., Bovo, G., Pallotti, F., Vigano, P., Strada, G., Dalpra, L., and Bentivegna, A. 2011. Chromosomal aberrations in bladder cancer: fresh versus formalin fixed paraffin embedded tissue and targeted FISH versus wide microarray-based CGH analysis. PloS one **6**(9): e24237. doi: 10.1371/journal.pone.0024237.
131. Pauwels, R.P., Schapers, R.F., Smeets, A.W., Debruyne, F.M., and Geraedts, J.P. 1988. Grading in superficial bladder cancer. (1). Morphological criteria. British journal of urology **61**(2): 129-134. doi: 10.1111/j.1464-410x.1988.tb05060.x.
132. Pesch, B., Nasterlack, M., Eberle, F., Bonberg, N., Taeger, D., Leng, G., Feil, G., Johnen, G., Ickstadt, K., Kluckert, M., Wellhäusser, H., Stenzl, A., and Brüning, T. 2011. The role of haematuria in bladder cancer screening among men with former occupational exposure to aromatic amines. BJU international **108**(4): 546-552. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09971.x.
133. Pesch, B., Taeger, D., Johnen, G., Gawrych, K., Bonberg, N., Schwentner, C., Wellhausser, H., Kluckert, M., Leng, G., Nasterlack, M., Lotan, Y., Stenzl, A., and Bruning, T. 2014. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. International archives of occupational and environmental health **87**(7): 715-724. doi: 10.1007/s00420-013-0916-3.
134. Petrov, S.V., Malkhasyan, K.A., Ulyanin, M.Y., Abdrakhmanov, E.F., and Khasanov, R. 2012. The value of the preoperative FISH test in unscreened bladder cancer patients with TUR indications. Pathology oncology research : POR **18**(4): 1059-1066. doi: 10.1007/s12253-012-9544-6.
135. Pfister, C., Roupret, M., Neuzillet, Y., Larre, S., Pignot, G., Quintens, H., Houede, N., Comperat, E., Colin, P., Roy, C., Davin, J.L., Guy, L., Irani, J., Lebret, T., Coloby, P., and Soulie, M. 2013. [CCAFU Recommendations 2013: Bladder

carcinoma]. Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie **23 Suppl 2**: S105-125. doi: 10.1016/s1166-7087(13)70049-6.

136. Pichler, R., Fritz, J., Tulchiner, G., Klinglmair, G., Soleiman, A., Horninger, W., Klocker, H., and Heidegger, I. 2018. Increased accuracy of a novel mRNA-based urine test for bladder cancer surveillance. BJU international **121**(1): 29-37. doi: 10.1111/bju.14019.
137. Pichler, R., Tulchiner, G., Fritz, J., Schaefer, G., Horninger, W., and Heidegger, I. 2017. Urinary UBC Rapid and NMP22 Test for Bladder Cancer Surveillance in Comparison to Urinary Cytology: Results from a Prospective Single-Center Study. International journal of medical sciences **14**(9): 811-819. doi: 10.7150/ijms.19929.
138. Roperch, J.P., Grandchamp, B., Desgrandchamps, F., Mongiat-Artus, P., Ravery, V., Ouzaid, I., Roupret, M., Phe, V., Ciofu, C., Tubach, F., Cussenot, O., and Incitti, R. 2016. Promoter hypermethylation of HS3ST2, SEPTIN9 and SLIT2 combined with FGFR3 mutations as a sensitive/specific urinary assay for diagnosis and surveillance in patients with low or high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. BMC cancer **16**: 704. doi: 10.1186/s12885-016-2748-5.
139. Roperch, J.P., and Hennion, C. 2020. A novel ultra-sensitive method for the detection of FGFR3 mutations in urine of bladder cancer patients - Design of the Urodiag® PCR kit for surveillance of patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). BMC Med Genet **21**(1): 112. doi: 10.1186/s12881-020-01050-w.
140. Rosenkrantz, A.B., Ego-Osuala, I.O., Khalef, V., Deng, F.M., Taneja, S.S., and Huang, W.C. 2016. Investigation of Multisequence Magnetic Resonance Imaging for Detection of Recurrent Tumor After Transurethral Resection for Bladder Cancer. Journal of computer assisted tomography **40**(2): 201-205. doi: 10.1097/rct.0000000000000363.
141. Rosenkrantz, A.B., Haghighi, M., Horn, J., Naik, M., Hardie, A.D., Somberg, M.B., Melamed, J., Xiao, G.Q., Huang, W.C., and Taouli, B. 2013. Utility of quantitative MRI metrics for assessment of stage and grade of urothelial carcinoma of the bladder: preliminary results. AJR. American journal of roentgenology **201**(6): 1254-1259. doi: 10.2214/ajr.12.10348.
142. Rosenthal, D.L., Vandenbussche, C.J., Burroughs, F.H., Sathiyamoorthy, S., Guan, H., and Owens, C. 2013. The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: part I-creating the template. Cancer Cytopathol **121**(1): 15-20. doi: 10.1002/cncy.21255.
143. Roupret, M., Gontero, P., McCracken, S.R.C., Dudderidge, T., Stockley, J., Kennedy, A., Rodriguez, O., Sieverink, C., Vanie, F., Allasia, M., Witjes, J.A., Colombel, M., Sylvester, R., Longo, F., Montanari, E., and Palou, J. 2020. Diagnostic Accuracy of MCM5 for the Detection of Recurrence in Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Followup: A Blinded, Prospective Cohort, Multicenter European Study. The Journal of urology **204**(4): 685-690. doi: 10.1097/JU.0000000000001084.
144. Roupret, M., Neuzillet, Y., Masson-Lecomte, A., Colin, P., Comperat, E., Dubosq, F., Houede, N., Larre, S., Pignot, G., Puech, P., Roumiguie, M., Xylinas, E., and Mejean, A. 2016. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on bladder cancer]. Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie **27 Suppl 1**: S67-s91. doi: 10.1016/s1166-7087(16)30704-7.
145. Roupret, M., Neuzillet, Y., Pignot, G., Comperat, E., Audenet, F., Houede, N., Larre, S., Masson-Lecomte, A., Colin, P., Brunelle, S., Xylinas, E., Roumiguie, M., and Mejean, A. 2018. RETRACTED: Recommandations francaises du Comite de Cancerologie de l'AFU - Actualisation 2018-2020 : tumeurs de la vessie French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Bladder cancer. Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie **28**(12S): S46-S78. doi: 10.1016/j.purol.2018.07.283.

146. Rouprêt, M., Pignot, G., Masson-Lecomte, A., Compérat, E., Audenet, F., Roumiguié, M., Houédé, N., Larré, S., Brunelle, S., Xylinas, E., Neuzillet, Y., and Méjean, A. 2020. [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: bladder cancer]. Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie **30**(12s): S78-s135. doi: 10.1016/s1166-7087(20)30751-x.
147. Sathianathen, N.J., Butaney, M., Weight, C.J., Kumar, R., and Konety, B.R. 2018. Urinary Biomarkers in the Evaluation of Primary Hematuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. Bladder cancer (Amsterdam, Netherlands) **4**(4): 353-363. doi: 10.3233/blc-180179.
148. Scalbert, M., Couzinie-Devy, F., and Fezzani, R. 2019. Generic Isolated Cell Image Generator. Cytometry. Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology **95**(11): 1198-1206. doi: 10.1002/cyto.a.23899.
149. Schlomer, B.J., Ho, R., Sagalowsky, A., Ashfaq, R., and Lotan, Y. 2010. Prospective validation of the clinical usefulness of reflex fluorescence in situ hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. The Journal of urology **183**(1): 62-67. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.157.
150. Schned, A.R., Andrew, A.S., Marsit, C.J., Kelsey, K.T., Zens, M.S., and Karagas, M.R. 2008. Histological classification and stage of newly diagnosed bladder cancer in a population-based study from the Northeastern United States. Scandinavian journal of urology and nephrology **42**(3): 237-242. doi: 10.1080/00365590801948166.
151. Schulz, G.B., Grimm, T., Buchner, A., Jokisch, F., Kretschmer, A., Stief, C.G., Knüchel, R., Kraywinkel, K., and Karl, A. 2020. Bladder Cancer Stage Development, 2004-2014 in Europe Compared With the United States: Analysis of European Population-based Cancer Registries, the United States SEER Database, and a Large Tertiary Institutional Cohort. Clinical genitourinary cancer **18**(3): 162-170.e164. doi: 10.1016/j.clgc.2019.10.008.
152. Seideman, C., Canter, D., Kim, P., Cordon, B., Weizer, A., Oliva, I., Rao, J., Inman, B.A., Posch, M., Herr, H., and Lotan, Y. 2015. Multicenter evaluation of the role of UroVysion FISH assay in surveillance of patients with bladder cancer: does FISH positivity anticipate recurrence? World journal of urology **33**(9): 1309-1313. doi: 10.1007/s00345-014-1452-9.
153. Sevcenco, S., Ponhold, L., Heinz-Peer, G., Fajkovic, H., Haitel, A., Susani, M., Shariat, S.F., Szarvas, T., and Baltzer, P.A. 2014. Prospective evaluation of diffusion-weighted MRI of the bladder as a biomarker for prediction of bladder cancer aggressiveness. Urologic oncology **32**(8): 1166-1171. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.04.019.
154. Shariat, S.F., Savage, C., Chromecki, T.F., Sun, M., Scherr, D.S., Lee, R.K., Lughezzani, G., Remzi, M., Marberger, M.J., Karakiewicz, P.I., and Vickers, A.J. 2011. Assessing the clinical benefit of nuclear matrix protein 22 in the surveillance of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer and negative cytology: a decision-curve analysis. Cancer **117**(13): 2892-2897. doi: 10.1002/cncr.25903.
155. Siegel, R.L., Miller, K.D., and Jemal, A. 2020. Cancer statistics, 2020. CA: a cancer journal for clinicians **70**(1): 7-30. doi: 10.3322/caac.21590.
156. Smith, A.B., Jaeger, B., Pinheiro, L.C., Edwards, L.J., Tan, H.J., Nielsen, M.E., and Reeve, B.B. 2018. Impact of bladder cancer on health-related quality of life. BJU international **121**(4): 549-557. doi: 10.1111/bju.14047.
157. Smrkolj, T., Cegovnik Primozic, U., Fabjan, T., Sterpin, S., and Osredkar, J. 2020. The performance of the Xpert Bladder Cancer Monitor Test and voided urinary cytology in the follow-up of urinary bladder tumors. Radiol Oncol. doi: 10.2478/raon-2020-0072.
158. Smrkolj, T., Mihelic, M., Sedlar, A., Sterle, I., Osredkar, J., and Sedmak, B. 2011. Performance of nuclear matrix protein 22 urine marker and voided urine cytology in the detection of urinary bladder tumors. Clinical chemistry and laboratory medicine **49**(2): 311-316. doi: 10.1515/cclm.2011.038.

159. Soria, F., Droller, M.J., Lotan, Y., Gontero, P., D'Andrea, D., Gust, K.M., Roupret, M., Babjuk, M., Palou, J., and Shariat, S.F. 2018. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. World journal of urology **36**(12): 1981-1995. doi: 10.1007/s00345-018-2380-x.
160. Stoeber, K., Swinn, R., Prevost, A.T., de Clive-Lowe, P., Halsall, I., Dilworth, S.M., Marr, J., Turner, W.H., Bullock, N., Doble, A., Hales, C.N., and Williams, G.H. 2002. Diagnosis of genito-urinary tract cancer by detection of minichromosome maintenance 5 protein in urine sediments. Journal of the National Cancer Institute **94**(14): 1071-1079. doi: 10.1093/jnci/94.14.1071.
161. Stone, R., 2nd, Sabichi, A.L., Gill, J., Lee, I.L., Adegboyega, P., Dai, M.S., Loganantharaj, R., Trutschl, M., Cvek, U., and Clifford, J.L. 2010. Identification of genes correlated with early-stage bladder cancer progression. Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.) **3**(6): 776-786. doi: 10.1158/1940-6207.capr-09-0189.
162. Sturgeon, C.M., Duffy, M.J., Hofmann, B.R., Lamerz, R., Fritsche, H.A., Gaarenstroom, K., Bonfrer, J., Ecke, T.H., Grossman, H.B., Hayes, P., Hoffmann, R.T., Lerner, S.P., Lohe, F., Louhimo, J., Sawczuk, I., Taketa, K., and Diamandis, E.P. 2010. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. Clinical chemistry **56**(6): e1-48. doi: 10.1373/clinchem.2009.133124.
163. Sylvester, R.J., van der Meijden, A.P., Oosterlinck, W., Witjes, J.A., Bouffioux, C., Denis, L., Newling, D.W., and Kurth, K. 2006. 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. European urology **49**(3): 466-465; discussion 475-467. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.031.
164. Taiwo, O.A., Slade, M.D., Cantley, L.F., Tessier-Sherman, B., Galusha, D., Kirsche, S.R., Donoghue, A.M., and Cullen, M.R. 2015. Bladder cancer screening in aluminum smelter workers. Journal of occupational and environmental medicine **57**(4): 421-427. doi: 10.1097/jom.0000000000000377.
165. Takashi, M., Murase, T., Mizuno, S., Hamajima, N., and Ohno, Y. 1987. Multivariate evaluation of prognostic determinants in bladder cancer patients. Urologia internationalis **42**(5): 368-374. doi: 10.1159/000281996.
166. Tan, W.S., Tan, W.P., Tan, M.Y., Khetrapal, P., Dong, L., deWinter, P., Feber, A., and Kelly, J.D. 2018. Novel urinary biomarkers for the detection of bladder cancer: A systematic review. Cancer treatment reviews **69**: 39-52. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.05.012.
167. Terrell, J.D., Elias, K.J., Sagalowsky, A.I., and Lotan, Y. 2011. Patients with a negative cystoscopy and negative Nmp22(R) Bladderchek(R) test are at low risk of missed transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective evaluation. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology **37**(6): 706-711. doi: 10.1590/s1677-55382011000600004.
168. Thorstenson, A., Hagberg, O., Ljungberg, B., Liedberg, F., Jancke, G., Holmäng, S., Malmström, P.U., Hosseini, A., and Jahnson, S. 2016. Gender-related differences in urothelial carcinoma of the bladder: a population-based study from the Swedish National Registry of Urinary Bladder Cancer. Scandinavian journal of urology **50**(4): 292-297. doi: 10.3109/21681805.2016.1158207.
169. Todenhofer, T., Hennenlotter, J., Aufderklamm, S., Kuhs, U., Gakis, G., Germann, M., Stenzl, A., and Schwentner, C. 2013a. Individual risk assessment in bladder cancer patients based on a multi-marker panel. Journal of cancer research and clinical oncology **139**(1): 49-56. doi: 10.1007/s00432-012-1297-9.
170. Todenhofer, T., Hennenlotter, J., Esser, M., Mohrhardt, S., Aufderklamm, S., Bottge, J., Rausch, S., Mischinger, J., Bier, S., Gakis, G., Kuehs, U., Stenzl, A., and Schwentner, C. 2014. Stepwise application of urine markers to detect tumor recurrence in patients undergoing surveillance for non-muscle-invasive bladder cancer. Disease markers **2014**: 973406. doi: 10.1155/2014/973406.

171. Todenhofer, T., Hennenlotter, J., Esser, M., Mohrhardt, S., Tews, V., Aufderklamm, S., Gakis, G., Kuehs, U., Stenzl, A., and Schwentner, C. 2013b. Combined application of cytology and molecular urine markers to improve the detection of urothelial carcinoma. Cancer Cytopathol **121**(5): 252-260. doi: 10.1002/cncy.21247.
172. Todenhofer, T., Hennenlotter, J., Guttenberg, P., Mohrhardt, S., Kuehs, U., Esser, M., Aufderklamm, S., Bier, S., Harland, N., Rausch, S., Gakis, G., Stenzl, A., and Schwentner, C. 2015. Prognostic relevance of positive urine markers in patients with negative cystoscopy during surveillance of bladder cancer. BMC cancer **15**: 155. doi: 10.1186/s12885-015-1089-0.
173. Todenhofer, T., Hennenlotter, J., Kuhs, U., Tews, V., Gakis, G., Aufderklamm, S., Stenzl, A., and Schwentner, C. 2012. Influence of urinary tract instrumentation and inflammation on the performance of urine markers for the detection of bladder cancer. Urology **79**(3): 620-624. doi: 10.1016/j.urology.2011.10.067.
174. Trenti, E., Pycha, S., Mian, C., Schwienbacher, C., Hanspeter, E., Kafka, M., Spedicato, G.A., Vjaters, E., Degener, S., Pycha, A., and D'Elia, C. 2020. Comparison of 2 new real-time polymerase chain reaction-based urinary markers in the follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer. Cancer Cytopathol. doi: 10.1002/cncy.22246.
175. Ueno, Y., Takeuchi, M., Tamada, T., Sofue, K., Takahashi, S., Kamishima, Y., Hinata, N., Harada, K., Fujisawa, M., and Murakami, T. 2019. Diagnostic Accuracy and Interobserver Agreement for the Vesical Imaging-Reporting and Data System for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Multireader Validation Study. European urology **76**(1): 54-56. doi: 10.1016/j.eururo.2019.03.012.
176. Ueno, Y., Tamada, T., Takeuchi, M., Sofue, K., Takahashi, S., Kamishima, Y., Urase, Y., Kido, A., Hinata, N., Harada, K., Fujisawa, M., Miyaji, Y., and Murakami, T. 2021. VI-RADS: Multiinstitutional Multireader Diagnostic Accuracy and Interobserver Agreement Study. AJR. American journal of roentgenology **216**(5): 1257-1266. doi: 10.2214/ajr.20.23604.
177. Valenberg, F., Hiar, A.M., Wallace, E., Bridge, J.A., Mayne, D.J., Beqaj, S., Sexton, W.J., Lotan, Y., Weizer, A.Z., Jansz, G.K., Stenzl, A., Danella, J.F., Cline, K.J., Williams, M.B., Montgomery, S., David, R.D., Harris, R., Klein, E.W., Bradford, T.J., Wolk, F.N., Westenfelder, K.R., Trainer, A.F., Richardson, T.A., Egerdie, R.B., Goldfarb, B., Zadra, J.A., Lu, X., Simon, I.M., Campbell, S.A., Bates, M.P., Higuchi, R.G., and Witjes, J.A. 2021. Validation of an mRNA-based Urine Test for the Detection of Bladder Cancer in Patients with Haematuria. European urology oncology **4**(1): 93-101. doi: 10.1016/j.euo.2020.09.001.
178. Valenberg, F., Hiar, A.M., Wallace, E., Bridge, J.A., Mayne, D.J., Beqaj, S., Sexton, W.J., Lotan, Y., Weizer, A.Z., Jansz, G.K., Stenzl, A., Danella, J.F., Shepard, B., Cline, K.J., Williams, M.B., Montgomery, S., David, R.D., Harris, R., Klein, E.W., Bradford, T.J., Wolk, F.N., Westenfelder, K.R., Trainer, A.F., Richardson, T.A., Egerdie, R.B., Goldfarb, B., Zadra, J.A., Ge, S., Zhao, S., Simon, I.M., Campbell, S.A., Rhees, B., Bates, M.P., Higuchi, R.G., and Witjes, J.A. 2019. Prospective Validation of an mRNA-based Urine Test for Surveillance of Patients with Bladder Cancer. European urology **75**(5): 853-860. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.055.
179. van der Pol, C.B., Shinagare, A.B., Tirumani, S.H., Preston, M.A., Vangel, M.G., and Silverman, S.G. 2018. Bladder cancer local staging: multiparametric MRI performance following transurethral resection. Abdominal radiology (New York) **43**(9): 2412-2423. doi: 10.1007/s00261-017-1449-0.
180. VandenBussche, C.J., Sathiyamoorthy, S., Owens, C.L., Burroughs, F.H., Rosenthal, D.L., and Guan, H. 2013. The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: parts II and III: improving the predictability of indeterminate results in urinary cytologic samples: an outcomes and cytomorphologic study. Cancer Cytopathol **121**(1): 21-28. doi: 10.1002/cncy.21254.

181. Vickers, A.J. 2008. Decision analysis for the evaluation of diagnostic tests, prediction models and molecular markers. The American statistician **62**(4): 314-320. doi: 10.1198/000313008x370302.
182. Vickers, A.J., and Elkin, E.B. 2006. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making **26**(6): 565-574. doi: 10.1177/0272989x06295361.
183. Vickers, A.J., Van Calster, B., and Steyerberg, E.W. 2016. Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests. BMJ (Clinical research ed.) **352**: i6. doi: 10.1136/bmj.i6.
184. Wallace, E., Higuchi, R., Satya, M., McCann, L., Sin, M.L.Y., Bridge, J.A., Wei, H., Zhang, J., Wong, E., Hiar, A., Mach, K.E., Scherr, D., Egerdie, R.B., Ohta, S., Sexton, W.J., Meng, M.V., Weizer, A.Z., Woods, M., Jansz, G.K., Zadra, J., Lotan, Y., Goldfarb, B., and Liao, J.C. 2018. Development of a 90-Minute Integrated Noninvasive Urinary Assay for Bladder Cancer Detection. The Journal of urology **199**(3): 655-662. doi: 10.1016/j.juro.2017.09.141.
185. Wang, H., Luo, C., Zhang, F., Guan, J., Li, S., Yao, H., Chen, J., Luo, J., Chen, L., and Guo, Y. 2019. Multiparametric MRI for Bladder Cancer: Validation of VI-RADS for the Detection of Detrusor Muscle Invasion. Radiology **291**(3): 668-674. doi: 10.1148/radiol.2019182506.
186. Wang, H.J., Pui, M.H., Guo, Y., Yang, D., Pan, B.T., and Zhou, X.H. 2014. Diffusion-weighted MRI in bladder carcinoma: the differentiation between tumor recurrence and benign changes after resection. Abdominal imaging **39**(1): 135-141. doi: 10.1007/s00261-013-0038-0.
187. Wang, Y., Shen, Y., Hu, X., Li, Z., Feng, C., Hu, D., and Kamel, I.R. 2020. Application of R2* and Apparent Diffusion Coefficient in Estimating Tumor Grade and T Category of Bladder Cancer. AJR. American journal of roentgenology **214**(2): 383-389. doi: 10.2214/ajr.19.21668.
188. Witjes, J.A., and Hendricksen, K. 2008. Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. European urology **53**(1): 45-52. doi: 10.1016/j.eururo.2007.08.015.
189. Wolf, H., Olsen, P.R., Fischer, A., and Højgaard, K. 1987. Urothelial atypia concomitant with primary bladder tumour. Incidence in a consecutive series of 500 unselected patients. Scandinavian journal of urology and nephrology **21**(1): 33-38. doi: 10.3109/00365598709180287.
190. Woo, S., Panebianco, V., Narumi, Y., Del Giudice, F., Muglia, V.F., Takeuchi, M., Ghafoor, S., Bochner, B.H., Goh, A.C., Hricak, H., Catto, J.W.F., and Vargas, H.A. 2020. Diagnostic Performance of Vesical Imaging Reporting and Data System for the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. European urology oncology **3**(3): 306-315. doi: 10.1016/j.euo.2020.02.007.
191. Yafi, F.A., Brimo, F., Steinberg, J., Aprikian, A.G., Tanguay, S., and Kassouf, W. 2015. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. Urologic oncology **33**(2): 66.e25-31. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.06.008.
192. Yang, M., Zheng, Z., Zhuang, Z., Zhao, X., Xu, Z., and Lin, H. 2014. ImmunoCyt and cytology for diagnosis of bladder carcinoma: a meta analysis. Chinese medical journal **127**(4): 758-764.
193. Youssef, R.F., Schlomer, B.J., Ho, R., Sagalowsky, A.I., Ashfaq, R., and Lotan, Y. 2012. Role of fluorescence in situ hybridization in bladder cancer surveillance of patients with negative cytology. Urologic oncology **30**(3): 273-277. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.02.012.
194. Zhai, N., Wang, Y.H., Zhu, L.M., Wang, J.H., Sun, X.H., Hu, X.B., Li, X., Yu, T., Wang, X.L., Meng, N., Yan, Q.C., Li, X.J., and Luo, Y.H. 2015. Sensitivity and Specificity of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Bladder

Cancers. Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale **38**(4): E173-184. doi: 10.25011/cim.v38i4.24262.

195. Zhou, H., Yan, Y., and Song, L. 2016. The Clinical Application of Fluorescence in Situ Hybridization in Diagnosing Urothelial Carcinoma. Clinical laboratory **62**(10): 2001-2009. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160323.