

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**

**Synthèse – Octobre 2021**

**Version finale**

## Sommaire

▶ Contexte .....	3
▶ Objectifs.....	4
▶ Evaluation des biomarqueurs : rationnel .....	4
▶ Biomarqueurs évalués dans le cadre de cette expertise .....	5
▶ Mise en œuvre du projet .....	5
▶ VisioCyt®.....	7
▶ Xpert®Bladder Cancer Monitor / Xpert®Bladder Cancer Detection.....	9
▶ CxBladder.....	10
▶ Urodiag® .....	11
▶ ADXBLADDER™ .....	12
▶ BTA TRAK™ (quantitatif) et BTA-STAT® (qualitatif) .....	14
▶ NMP22 BC® test kit (quantitatif) et NMP22® BladderChek® test (qualitatif) .....	16
▶ ImmunoCyt™ / uCyt1+™ .....	18
▶ UROVYSION® .....	20
▶ Comparaison entre plusieurs biomarqueurs.....	23
▶ Sous population à risque d'exposition professionnelle : place des biomarqueurs.....	27
▶ IRM.....	30
IRM-mp .....	30
Séquence DWI .....	31
Suivi .....	32
▶ Commentaires méthodologiques .....	34
<b>Annexes .....</b>	<b>38</b>
• Groupe de pilotage.....	38
• Groupe de travail.....	38
• Groupe de relecture nationale .....	38
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>52</b>

## ► Contexte

Dans le diagnostic des tumeurs de la vessie

- 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 mauvaise reproductibilité et d'une sensibilité médiocre pour les tumeurs de bas grade qui ne comportent que peu d'anomalies cyto-nucléaires. 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% ou de saignements urinaires transitoires. Un besoin urgent d'uriner à répétition peut persister quelques heures après la fin de l'examen, associé à des sensations de brûlures 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.

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.

Dans le suivi, en cas de tumeurs de vessie de bas grade, le taux de récurrence à 5 ans se situe aux alentours de 55% alors qu'en cas de haut grade, ce taux est de 70%. Les récurrences sont donc 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.

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.

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 à haut risque afin d'optimiser la prise en charge des patients avec un bénéfice direct attendu en termes de survie. 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.

### ► Objectifs

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) [Rouprêt et al. 2020]. À ce jour, le processus de veille scientifique a abouti à l'identification de plusieurs questions cliniques ciblées nécessitant une actualisation dont les 4 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 récurrence) ;
4. Place de l'IRM dans la détection des formes agressives et dans le 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 (cf. « argumentaire »). En effet, 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. Il s'agit d'une information attendue par la HAS contribuant à l'évaluation de ces tests par le CNEDiMETS.

### ► Evaluation des biomarqueurs : rationnel

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 : prédiction de la récurrence à 5 ans), de manière statistiquement indépendante des autres marqueurs (en analyse multivariée incluant les facteurs cliniques, biologiques 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.

Les niveaux d'évaluation dépendent de chacun des biomarqueurs. Il est donc important d'émettre un avis sur la validité analytique et clinique avant de soutenir ou non la prise en charge de ces tests (utilité clinique = efficacité = bénéfice/risque) si le rapport coût-efficacité de leur utilisation était démontré.

Les niveaux de preuve des conclusions s'appuient sur la grille de Simon<sup>1</sup>. Sur la base de ces niveaux de preuve, l'implémentation de ces biomarqueurs dans la pratique clinique se fera après évaluation de leur validité analytique et clinique, de leur utilité clinique, de leur valeur ajoutée par rapport à d'autres marqueurs existants avec une validité clinique acceptable et de leur acceptabilité par les patients.

**Validité clinique** : capacité d'un test ou sa valeur discriminante permettant de prédire la présence, l'absence ou le risque de survenue d'une maladie donnée.

**Utilité clinique**: capacité d'un test dans la prévention ou dans la réduction des effets indésirables tels que la mortalité ou la morbidité (rapport bénéfice/risque ; ex : nombre de cystoscopies évitées / nombre de cancers significatifs manqués).

### ► Biomarqueurs évalués dans le cadre de cette expertise

Les biomarqueurs évalués dans le cadre de ce travail ont été sélectionnés sur la base des critères suivants (cf. Tableau 3) :

- 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'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.

A ce jour, en France, aucun de ces tests n'est pris en charge par l'assurance maladie.

### ► Mise en œuvre du projet

Ce travail s'appuie sur une recherche systématique des données de la littérature, une sélection des données selon des critères fixés a priori, une analyse critique de ces données sur la base de grilles prédéfinies et la rédaction des conclusions factuelles accompagnées de leur niveau de preuve (LOE, Level Of Evidence selon la grille de Simon). Les recommandations sont élaborées dans un 2<sup>nd</sup> temps sur la base de ces conclusions et de l'avis d'un groupe de travail

---

<sup>1</sup> R. Simon, S Paik, D. Hayes. Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. JNCI, vol.101 (21), 2009.

pluridisciplinaire. Enfin, le document présentant les recommandations est soumis pour avis sur le fond et la forme à un processus de relecture nationale. Les retours sont analysés puis discutés dans le cadre d'une réunion dédiée. La traçabilité des retours et des décisions est assurée.

**La recherche documentaire** a porté 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
- 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® est assuré 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. Pour chacune des questions cliniques, les critères PICO sont définis : Population, Intervention, Intervention de comparaison et Outcomes ou critères de jugement (cf. Tableau 4). Les études sont exclues sur la base des critères suivants :

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

Le résultat de la recherche et celui de la sélection des études sont reportés dans le Tableau 5

► **VisioCyt®**

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 grandes quantités de données (training data). 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 [Scalbert et al. 2019]. 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. Ce modèle nécessite d'être confirmé sur différentes cohortes indépendantes et en aveugle des données cliniques et anatomopathologiques du patient.

Dans la continuité de son développement, les performances diagnostiques du test ont été évaluées dans une étude multicentrique (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) utilisé. Le test ne permettait pas de distinguer les bas grades des haut grades (test positif quelque soit le grade).

**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.

► **Xpert®Bladder Cancer Monitor / Xpert®Bladder Cancer Detection**

*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.*

Dans le diagnostic initial, une seule étude a été identifiée [Valenberg et al. 2021]/LOE A. La Se était plus importante en termes de détection des haut grade (90%). Elle était supérieure à celle de la cytologie (78% vs 44%) mais inférieure en termes de spécificité (84% vs 97%). Le test semble présenter une utilité clinique par comparaison à la cytologie (cystoscopies évitées : 98% vs 96% au détriment de cancers de haut grade manqués de 10% vs 39% et de cancers de bas grade manqués de 45% vs 90%). Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans une étude indépendante afin de vérifier notamment l'impact de la prévalence sur la performance du biomarqueur (ici 59/828 soit 7% de cancers).

Dans le suivi, le test Xpert®Bladder Cancer Monitor semble plus performant que la cytologie en termes de détection des récidives des TVNIM, tel que rapporté dans des études prospectives [Pichler et al. 2018]/LOE B [Valenberg et al. 2019]/LOE A [Trenti et al. 2020]/LOE A [Elsawy et al. 2020]/LOE A [Smrkolj et al. 2020]/LOE A [Cowan et al. 2021]/LOE A, sur des données de « vraie vie » [Cancel-Tassin et al. 2021]/LOE A ou sur une analyse de données « poolées » [Liu et al. 2021]/LOE NA (Se : 59% - 84% vs 5% - 51%). La spécificité du test était similaire à celle de la cytologie. Il en était de même en termes de détection des récidives de haut grade (Se : 78% - 100% vs 11% - 85%) ou de bas grade (Se : 40% - 77% vs 4% - 13%). L'adjonction de la cytologie au test ne confère pas de valeur ajoutée [Pichler et al. 2018]/LOE B [Smrkolj et al. 2020]/LOE A [Cowan et al. 2021]/LOE A. Le traitement par BCG dans les 90 jours précédant l'inclusion ne semble pas impacter les performances diagnostiques du test Xpert®Bladder [Valenberg et al. 2019]/LOE A [Cowan et al. 2021]/LOE A.

**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.

### ► CxBladder

Dans le primodiagnostic, une seule étude comparant le test à la cytologie a été identifiée (Se : 81% vs 56%). Le test conduit à plus de faux positifs par comparaison à la cytologie (Sp : 85% vs 94%). En termes de détection des cancers de haut grade et des bas grade, la sensibilité du test était de 97% et de 56%, respectivement [O'Sullivan et al. 2012]/LOE A.

D'après une étude de modélisation [Breen et al. 2015b]/LOE C, 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). Après imputation des valeurs manquantes et pour toutes les méthodes employées, Cxbladder demeurait plus performant que la cytologie suivie des tests FISH et NMP22. Ces résultats de modélisation sont à considérer avec prudence.

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. En combinant le test Cxbladder avec l'imagerie, les performances étaient améliorées par comparaison au test seul [Davidson et al. 2019]/LOE D [Davidson et al. 2020]/LOE D. Malgré une bonne sensibilité du test, le nombre élevé de faux positifs (59,6%) doit être considéré avec prudence [Davidson et al. 2019]/LOE D.

Dans le suivi des TVNIM, le développement du test Cxbladder Monitor a été réalisé à partir d'une cohorte d'entraînement, puis évaluation sur une cohorte de validation [Kavalieris et al. 2017]/LOE B. Le test CxBladder est supérieur à la cytologie, au test NMP22 Bladderchek, au test NMP22 ELISA ou au test FISH (Se : 91% vs 22% / 26% / 11% / 33%, respectivement ; VPN : 96% vs 87% / 87% / 86% / 92%, respectivement) pour éliminer une éventuelle récurrence de tumeur de vessie [Lotan et al. 2017]/LOE A. Le test CxBladder présente une utilité clinique dans le suivi de patients pour leur cancer urothélial dans la mesure où il peut faire réduire d'environ 39% le nombre moyen de cystoscopies annuelles qui pourraient s'avérer inutiles, et ce sans manquer la détection de récurrences [Koya et al. 2020]/LOE D. Les performances de CxBladder demeuraient inchangées même après 6 mois de traitement par BCG [Lotan et al. 2017]/LOE A.

**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 récurrence en association avec la cystoscopie ou pour retarder les cystoscopies chez les patients à faible risque de récurrence (grade de la recommandation : LOE IV-VD).

► **Urodiag®**

Une première étude de développement du test Urodiag a évalué la meilleure combinaison de gènes méthylés permettant de discriminer entre les patients TVNIM et les témoins [Roperch et al. 2016]. Tout d'abord, sur une cohorte « sélection », les 3 gènes HS3ST2, SEPTIN9 et SLIT ont été retenus sur la base de critères prédéfinis puis testés sur une cohorte « diagnostic » et sur une cohorte « suivi ».

Sur le plan analytique, le développement et la validation du test se sont appuyés sur des mesures des mutations FGFR3 par AS-PCR<sup>2</sup> [Roperch et al. 2016]. La même équipe a validé une autre technique d'identification des mutations du FGFR3 par MASO-PCR<sup>3</sup> [Roperch and Hennion 2020]. Les performances du test mesuré par MASO-PCR requièrent des validations dans des études prospectives incluant des cohortes indépendantes.

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 une AUC de 0,96. Avec une prévalence de cancer de la vessie en cas d'hématurie estimée à 12,1%, la VPN correspondante était de 99,6%. A noter l'absence de comparaison avec la cytologie urinaire [Roperch et al. 2016]/LOE B.

En termes de prédiction d'une récurrence durant le suivi, un seuil optimal a été déterminé pour le modèle incluant le statut FGFR3 et le CMI<sup>4</sup> [Roperch et al. 2016]/LOE B. Dans ce cas, en termes de détection d'une récurrence, la sensibilité, spécificité, VPN et AUC étaient de 94,5%, 75,9%, 98,5% et 0,82, respectivement. Dans la cohorte « suivi », la prédiction d'une récurrence en fonction des groupes à risque faible, intermédiaire ou élevé était de 24,0%, 33,6% et 42,4%, respectivement. Parmi les 72 récurrences, 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 [Roperch et al. 2016]/LOE B.

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).

<sup>2</sup> Allele Specific-PCR

<sup>3</sup> Mutated Allele Specific Oligonucleotide-PCR

<sup>4</sup> Cumulative Methylation Index

► **ADXBLADDER™**

Dans les études identifiées dans cette expertise, MCM5 est évalué initialement sur la base de son taux d'ARNm [Stoerber et al. 2002] [Brems-Eskildsen et al. 2010] [Kelly et al. 2012] [Brisuda et al. 2019] et plus récemment sur la base du taux de protéines exprimées mesurées par analyse immunofluorométrique. Différents seuils ont été testés ( $\geq 1000$  cellules / puits ;  $\geq 1500$  cellules / puits ;  $\geq 2150$  cellules / puits ;  $\geq 2500$  cellules / puits ;  $\geq 6000$  cellules / puits ;  $\geq 8500$  cellules / puits) [Stoerber et al. 2002] [Kelly et al. 2012] ; aucun de ces seuils n'a été validé dans une étude dédiée.

Dans la détection initiale du cancer de la vessie, le test ADXBLADDER a une Se de 73%, une Sp de 68,4%, une VPN de 96,4% et une AUC-ROC de 0,75 [Dudderidge et al. 2020]/LOE A. Les meilleures performances du test étaient surtout observées en termes de détection des TVIM (Se : 100% ; VPN : 100%) ainsi que lorsque seul le sous-groupe ( $\geq pT1$ ) était analysé (Se : 97% ; VPN : 99,8%) ou pour les cancers de haut grade (Se : 86%, VPN : 99,8%) [Dudderidge et al. 2020]. La sensibilité du test était supérieure à celle de la cytologie notamment pour la détection des cancers de haut grade (Se MCM5 vs cytologie vs MCM5+cytologie : 87,5% vs 75,0% vs 93,8%) mais cette différence, non significative, reste à confirmer [Anastasi et al. 2020]/LOE A.

Dans le suivi (cf. Tableau 6), en termes de détection des tumeurs « non pTa de bas grade », les performances étaient meilleures qu'en termes de détection de tous types de récidives (Se : 75,6% vs 44,9% ; VPN : 99% vs 93% ; AUC-ROC : 0,71 vs 0,57) [Roupret et al. 2020]/LOE A. Il en était de même dans une autre étude qui rapporte de meilleures performances en termes de détection des récidives TVIM seules ou de récidives de haut grade par comparaison à tous types de récidive (Se : 100% vs 81,8% vs 73,5% ; Sp : 100% vs 94,1% vs 33,3% [Bialek et al. 2021]/LOE D.

Par comparaison à la cytologie, en termes de détection de récidive sur biopsie cystoscopique, la sensibilité du test était supérieure à la cytologie mais la spécificité était plus faible ; les VPN et les AUC-ROC étaient similaires [Gontero et al. 2021]/LOE B. Il en était de même en termes de détection des récidives de bas grade (Se : 44,1% vs 17,6% ;  $p=0,02$  et VPN : 94,1% vs 94,2%) ainsi qu'en termes de détection des récidives de haut grade (Se : 58,8% vs 17,6% ;  $p=0,04$  et VPN : 97,8% vs 97,1%) [Gontero et al. 2021]. L'association de la cytologie au test confère une valeur ajoutée à ce dernier [Gontero et al. 2021].

***Nous notons, toutefois, les taux relativement élevés de faux positifs détectés par le test (29% - 48%) [Roupret et al. 2020] [Bialek et al. 2021]. Par ailleurs, il se peut que les faux positifs sont plutôt des tumeurs qui ne seraient pas détectées à la cystoscopie. Un suivi relativement long dans le cadre d'études prospectives est donc requis pour comparer le taux de récidive en cas de test positif à celui en cas de test négatif, ce qui permet d'identifier de manière plus précise les faux positifs des vrais négatifs. 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. 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. D'autres***

**études évaluant l'utilité clinique du test (nombre cystoscopies évitées / nombre de cancers significatifs manqués) sont attendues.**

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 récurrence pendant le suivi.

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

► **BTA TRAK™ (quantitatif) et BTA-STAT® (qualitatif)**

Le test BTA stat® qualitatif est sensible à l'hématurie, ce qui a pour conséquence la détection d'un taux important de faux positifs ; ceci n'était pas le cas pour la cytologie urinaire ni pour le test NMP22 BladderChek qualitatif [Ludecke et al. 2012].

La sensibilité du test BTA stat® est plus élevée que celle de la cytologie (63,2% vs 57,9%) ; en revanche sa spécificité est plus faible (82,9% vs 84,4%) [Garcia-Velandria et al. 2014]/LOE B.

Deux synthèses méthodiques suivies d'une méta-analyse rapportent les performances diagnostiques du test BTA-TRAK et du test BTA stat® dans le diagnostic initial et dans le suivi des cancers de la vessie [Chou et al. 2015] [Soria et al. 2018] (cf. ci-après).

**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]		

**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]		

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).

► **NMP22 BC® test kit (quantitatif) et NMP22® BladderChek® test (qualitatif)**

La spécificité de ces biomarqueurs semble impactée par l'inflammation (documentée au microscope) et par l'utilisation de dispositifs urinaires (manipulation mécanique) [Todenhofer et al. 2012]. Avec le test NMP22 BC, des faux positifs ont été détectés dans 74,3% des cas avec utilisation de dispositifs urinaires 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.

La sensibilité et la spécificité étaient de 45,2% et de 75,0% pour le test NMP22 BC®, 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]/LOE B. Or, une méta-analyse rapporte une sensibilité des 2 tests NMP22 BC® et NMP22 BladderChek® qui est supérieure à celle de la cytologie seule (68% et 65%, respectivement, vs 37% pour la cytologie) [Mowatt et al. 2010]. En termes d'utilité clinique, une étude rapporte que la stratégie incluant « modèle de base + cytologie + NMP22 » permettrait d'éviter 77% des cystoscopies avec un taux de faux négatifs de 16% [Barbieri et al. 2012]/LOE B. Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude indépendante de suivi [Shariat et al. 2011]/LOE B : si la cystoscopie était réalisée uniquement chez les patients avec un risque  $\geq 15\%$  selon un algorithme incluant l'âge et le genre, le test permettrait d'éviter 229 examens/2222 patients (10,3%) avec un taux de faux négatifs de 2,5% (récidives avec une cytologie négative).

En revanche, la sensibilité du test NMP22 BC® l'emportait sur celle du test NMP22® BladderChek® et de la cytologie urinaire pour la détection des tumeurs de bas grade notamment des tumeurs PUNLMP<sup>5</sup> (50%) ; ceci n'était pas le cas pour la détection des tumeurs de haut grade. Les 3 tests étaient équivalents quel que soit le stade [Smrkolj et al. 2011]/LOE B.

Dans le primodiagnostic, lorsque seul le test NMP22 BladderChek était considéré, sa sensibilité et sa spécificité étaient respectivement de 65% [50 – 85] et de 81% [40 – 87]. La VPP était de 52% [13 - 94] et la VPN de 82% [44 - 100]. La spécificité test NMP22® BladderChek® dépend du grade [Dogan et al. 2013]/LOE B mais reste inférieure à celle de la cytologie (79% vs 95%) [Mowatt et al. 2010].

Dans une cohorte de validation externe, 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]/LOE B.

En termes de détection par type de cancers (pTa/G1/G2 vs pT1/G3/CIS vs CIS), la sensibilité du test NMP22 BladderChek était plus élevée pour les CIS et les tumeurs de haut grade (50% [0 - 86] vs 83% [0 – 100] vs 83% [0 – 100]) [Mowatt et al. 2010]. On observe une amélioration de la détection lorsque les 2 examens (test+cytologie) étaient associés [Hwang et al. 2011]/LOE C.

<sup>5</sup> Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential

Dans le suivi, le test NMP22® BladderChek®, par comparaison à la cytologie, présente une meilleure sensibilité de détection de la récurrence (78,8% vs 44,2% ; p=0,001) mais une plus faible spécificité (69,6% vs 83,7% ; p=0,019) [Hosseini et al. 2012]/LOE A, ce que confirme une autre étude [Onal et al. 2015] (Se : 85,4% vs 62,5% et Sp : 76,5% vs 87,5%). La sensibilité du test était surtout prononcée pour les TVNIM de faible risque et de risque intermédiaire (66,7% vs 0% ; p=0,00 et 85,0% vs 40,0% ; p=0,022, respectivement) [Hosseini et al. 2012]. Il en était de même pour les TVNIM de bas grade (Se : 82,6% vs 54,5% pour la cytologie ; VPN : 65% vs 44,4%) [Onal et al. 2015]/LOE B.

Dans le suivi, l'association du test NMP22 à la cytologie permet d'améliorer légèrement la performance par comparaison à chacun des 2 tests considérés seuls [Pichler et al. 2017]/LOE B [Hwang et al. 2011]/LOE C notamment pour la détection des tumeurs de bas grade dont la cytologie serait atypique ou équivoque [Arora et al. 2010]/LOE C. 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 la stratégie « cytologie+cystoscopie » (94,2%).

Toutes populations confondues (primodiagnostic et suivi), la sensibilité du test NMP22® BladderChek® semble augmentée avec le stade (Ta : 33%, T1 : 65%, T2 : 100%) et le grade de la tumeur (G1 : 50%, G2 : 53%, G3 : 77%) [Dogan et al. 2013]/LOE B. Ces résultats n'étaient pas concordants avec ceux d'une autre étude [Hwang et al. 2011]/LOE C.

Enfin, le test NMP22® BladderChek® aurait une valeur pronostique. En effet, en analyse multivariée, il était associé au risque de récurrence 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]/LOE C.

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 récurrence 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).

### ► ImmunoCyt™ / uCyt1+™

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]/LOE NA.

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 de la vessie (Se cytologie vs uCyt vs cytologie+uCyt : 34,5% vs 68,1% vs 72,8%) ; en termes de spécificité, la cytologie était plus performante (cytologie vs uCyt vs cytologie+uCyt : 97,9% vs 72,3% vs 71,9%) [Compløj et al. 2013]/LOE B. Il en était de même dans une autre méta-analyse sur données publiées qui 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]/LOE NA. 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.

En termes de détection par type de cancers (pTa/G1/G2 vs pT1/G3/CIS vs CIS), la sensibilité 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]. Ces résultats ont été confirmés par comparaison à la cytologie (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%) [Compløj et al. 2013]/LOE B.

Dans un contexte de cytologie équivoque, le test pourrait prédire une cystoscopie négative notamment chez les patients évalués pour un diagnostic initial ou suivis pour leur cancer de **bas grade** [Odisho et al. 2013]/LOE D.

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]/LOE D. 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, en cas d'une cytologie équivoque, le test avait les meilleures performances diagnostiques (Se : 85%, Sp : 59%, VPN : 94%) [Odisho et al. 2013]/LOE D.

Sur le plan analytique, 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%) [Deininger et al. 2018b]/LOE B.

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).

► **UROVYSION®**

***L'analyse des études permet d'identifier les principales limites analytiques suivantes du test FISH : opérateur dépendant et 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. Les résultats des études sont synthétisés dans le Tableau 7.***

Afin de remédier aux variabilités inter-opérateurs et intra-opérateurs et de réduire le temps relatif à la manipulation manuelle des lames, plusieurs équipes ont mis au point des systèmes automatisés et ciblés de lecture des lames [Marganski et al. 2011] [Pajor et al. 2011] [Pajor et al. 2012], ce qui semble permettre d'améliorer les performances du test par comparaison à la cytologie.

**Dans une étude du développement du test**, en analyse multivariée, seule l'aneuploïdie des chromosomes CSP7 et CSP17 était significative en termes de prédiction de la survie globale, de la survie sans récurrence et de la survie spécifique du cancer [Chen et al. 2017]/LOE D.

**D'autres études ont validé la sensibilité du test UroVysion en termes de prédiction de détection de cancer sur pièce de RTUV** avec une Se de 70 à 100% qui augmente avec l'agressivité de la lésion. La détection de moins de 40% de cellules anormales était associée à une absence d'infiltration du muscle par la lésion ou de carcinome G3 avec une précision de 90% [Petrov et al. 2012]/LOE B.

*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.*

Dans ce contexte, chez des patients avec une histoire de TVNIM, lorsque le test UroVysion était comparé à la cystoscopie, les études étaient discutables et leurs résultats étaient discordants [Fritsche et al. 2010]/LOE B [Galvan et al. 2011]/LOE B. Ceci n'était pas le cas lorsque le test FISH a été comparé à la cytologie avec une meilleure Se pour UroVysion et une meilleure Sp pour la cytologie [Iwata et al. 2021]/LOE C [Galvan et al. 2011]/LOE B. Le taux de récurrence était significativement plus important en cas de test UroVysion positif ou de cytologie positive. L'association du test FISH avec la cystoscopie entraîne une augmentation significative de la sensibilité (92,9% vs 100% ; p=0,004) au détriment d'une diminution significative de la spécificité (92,7% vs 85,1% ; p=0,000) [Galvan et al. 2011]/LOE B.

En analyse multivariée, incluant la cystoscopie, la cytologie ainsi que l'association des deux avec le test UroVysion, ce dernier présentait la meilleure valeur discriminante en termes de prédiction de détection des récurrences (OR=112,6 ; 95%IC [22,5-562,2] ; p<0,01) [Fritsche et al. 2010]/LOE B [Matsuyama et al. 2014]/LOE B.

Chez les TVNIM à risque **intermédiaire ou à haut risque** sous **traitement par BCG**, le test permettrait de prédire la récurrence ; sous BCG et à 3 mois après RTUV, la positivité du test FISH était significativement corrélée à la récurrence (p=0,001) [Liem et al. 2017]/LOE C [Lotan et al. 2019]/LOE C. A noter un nombre significatif de récurrences malgré un test négatif à 3 reprises [Lotan et al. 2019]/LOE C.

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 faux positifs (faible VPP) [Fernandez et al. 2012]/LOE D [Dimashkieh et al. 2013]/LOE C qui augmente significativement lorsque le test et la cytologie étaient associés (42,9% vs 10,7% ;  $p=0,008$ ) [Fernandez et al. 2012]/LOE D.

En termes de valeur indépendante du test pour la prédiction de détection d'une récurrence ou d'une progression pendant le suivi, les études n'étaient pas comparables puisqu'elles ne s'appuyaient pas sur la même interprétation du test [Kocsmar et al. 2020]/LOE B [Seideman et al. 2015] [Maffezzini et al. 2010]/LOE D [Matsuyama et al. 2014]/LOE B.

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 semble significatif en termes de prédiction de la récurrence (HR=2,35 ; 95%IC [1,42-3,90] ;  $p=0,001$  ; taux récurrence = 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]/LOE D. La survie sans récurrence 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 réalisées à 2 – 6 mois du test dont 17 étaient positives (OR=0,8 ; 95%IC [0,26-2,74] ;  $p=1$ ).

Le résultat d'un 2<sup>nd</sup> test UroVysion à 3 mois était concordant avec les résultats du premier test dans 72% des cas. La sensibilité d'UroVysion était meilleure pour les lésions de haut grade, les stades  $\geq$  pT1 et le CIS [Kojima et al. 2018]/LOE B.

Le test FISH permet d'améliorer la sensibilité de détection après une **cystoscopie négative ou équivoque ou d'une cytologie négative ou atypique** [Youssef et al. 2012]/LOE D [Glass et al. 2016]/LOE D.

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<sup>6</sup> et AUC-HG<sup>7</sup>. Le test FISH serait complémentaire ; il 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 [Glass et al. 2016]/LOE D.

***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.***

Tous types de cancers confondus, lorsque la cystoscopie est négative, un test UroVysion positif était associé à une augmentation du risque de développer une tumeur (HR=1,56) pendant le suivi [Gopalakrishna et al. 2017]/LOE C. Le test FISH semble plus performant que la cytologie urinaire dans le primodiagnostic et dans le suivi de cancers urothéliaux. A 24 mois,

---

<sup>6</sup> Atypical Urothelial Cells of Uncertain Significance

<sup>7</sup> Atypical Urothelial Cells cannot exclude HG carcinoma

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]/LOE D. Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude (Se FISH vs cytologie : 54,9% vs 42,2% ;  $p=0,01$ ) [Gomella et al. 2017]/LOE C.

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) [Gomella et al. 2017]/LOE C. Toutefois, une autre étude rapporte que les performances du test FISH et celles de la cytologie n'étaient pas statistiquement différentes (Se : 67% vs 69% ;  $p=0,54$  ; Sp : 72% vs 76% ;  $p=0,54$ ) [Lavery et al. 2017]/LOE C.

Lorsque les performances par stade/grade de la tumeur ont été considérées, en termes de détection de cancers de la vessie de haut grade, les résultats n'étaient pas concordants [Gomella et al. 2017]/LOE C [Lavery et al. 2017]/LOE C.

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 récurrence pendant le suivi (grade de la recommandation : LOE IV-VD).

► **Comparaison entre plusieurs biomarqueurs**

**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] [Soria et al. 2018] [Chou et al. 2015] [Anastasiadis et al. 2012] [Mowatt et al. 2010] / LOE NA car études non originales.

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%). 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** est 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 augmentait avec le stade ou le grade de la tumeur (cf. Tableau 8). 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.

Une deuxième synthèse méthodique a évalué les biomarqueurs dans le **suivi** des patients déjà traités pour un cancer de la vessie [Soria et al. 2018] (cf. ci-après).

**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

<b>NMP22® BladderChek® Test</b>	11 - 85,7	77 - 100	18,2 - 100	61,9 – 93,9
<b>ImmunoCyt™ / uCyt1+™</b>	50 - 85	62 - 86	26 - 72	81 - 93
<b>UroVysion Bladder Cancer Kit®</b>	13 - 100	63 - 100	21 - 83	67,9 - 100

Une méta-analyse évalue, dans un contexte de **primodiagnostic** des tumeurs de la vessie, les performances des 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 détriment d'une plus faible spécificité, à l'exception des tests de NMP22 et BTA.**

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 [Narayan et al. 2018] [Deininger et al. 2018a] [Bell et al. 2016] [Breen et al. 2015a] [Yafi et al. 2015] [Todenhofer et al. 2015] [Pesch et al. 2014] [Todenhofer et al. 2014] [Todenhofer et al. 2013b] [Todenhofer et al. 2013a] [Li et al. 2013] [Todenhofer 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 (BTA, ImmunoCyt, UroVysion) considérés seuls ou en association avec la cytologie [Yafi et al. 2015].

La positivité de la cytologie urinaire était plus élevée dans le groupe de patients en récurrence (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 récurrence, en rémission) [Kehinde et al. 2011]. A l'inverse, la positivité du test NMP22 Bladder Check était moins élevée dans le groupe de patients en récurrence (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 / récurrence (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].

### Algorithme associant plusieurs biomarqueurs

Le premier algorithme, associant les données démographiques (permettant de palier aux différences entre les 2 groupes cas et témoins), **NMP22 BladderChek qualitatif** et EGF<sup>8</sup>, 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 [Abogunrin et al. 2012]. Le second algorithme associant les données démographiques, **BTA TRAK™ quantitatif**, CEA<sup>9</sup> 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 1<sup>er</sup> et le 2<sup>nd</sup> algorithme, respectivement. Ces algorithmes nécessitent une validation externe dans une étude indépendante de la première.

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).

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, le test FISH et le test uCyt+ permettaient la détection de 19 et de 14 tumeurs supplémentaires, respectivement, parmi lesquels 4 et 3 tumeurs étaient des formes agressives (≥pT1 ou G3 ou Cis).

### 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 cancer 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

<sup>8</sup> Epidermal Growth Factor

<sup>9</sup> Carcino-Embryonic Antigen

diagnostiques (AUC-ROC=0,86), ceci n'était pas le cas lorsque le **NMP22-ELISA** était ajouté. A noter l'absence de comparaison statistique entre les différentes AUC-ROC.

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]. 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%).

### **Performances des biomarqueurs dans la prédiction du risque de récurrence en cas de cystoscopie négative**

Les biomarqueurs auraient une place, malgré une **cystoscopie négative**, dans le suivi de patients après prise en charge de leur TVNIM [Todenhofer et al. 2015]. La plupart des biomarqueurs évalués étaient pronostiques

- de la récurrence (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 récurrence ( $p = 0,01$ ) alors que FISH et uCyt+ n'étaient pas pronostiques de la récurrence 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.

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

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). 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 Paireon 2014]).

Dans une population à risque de TV du fait d'une exposition professionnelle antérieure motivant un dépistage ciblé, les recommandations de la Société française de médecine du travail, en collaboration avec la Société française du cancer et l'Association française d'urologie préconisent de mettre en place les examens de dépistage 20 ans après le début de l'exposition au cancérigène vésical [Roupret et al. 2018] (cf. Tableau 1).

**TABLEAU 1 : 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				

À ce jour, seuls les biomarqueurs NMP22BC, uCyt+ et UroVysion ont été évalués dans un contexte de dépistage.

Chez une population de travailleurs<sup>10</sup> à risque d'exposition à des hydrocarbures aromatiques polycycliques, aucune association n'a été identifiée entre l'exposition professionnelle et la positivité de la cytologie et/ou du test uCyt+ [Giberti et al. 2010]/LOE D. À l'issue d'un programme de surveillance de travailleurs dans le secteur de l'aluminium aux USA<sup>11</sup>, la cytologie ou le test uCyt+ 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% ;

<sup>10</sup> 152 personnes à risque d'exposition professionnelle (plantation de « Coke »)

<sup>11</sup> 7826 travailleurs dans 18 entreprises dont 5 qui étaient toujours en activité au moment du programme de surveillance

VPP : 6,3% vs 3% ; VPN : 99,9% vs 99,9%) [Taiwo et al. 2015]/LOE D. L'association des 2 tests entraîne une augmentation de la sensibilité (Se : 62,3% ; Sp : 92,6% ; VPP : 2,96% ; VPN : 99,9%).

Trois autres études ont évalué une même cohorte<sup>12</sup> de personnes exposées à des amines aromatiques inclus dans un programme de surveillance en Allemagne (UroScreen) [Pesch et al. 2011]/LOE C [Huber et al. 2012]/LOE B [Pesch et al. 2014]/LOE C. 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%) [Huber et al. 2012]/LOE B. 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]). Les tests **NMP22 BC**, **UroVysion** et la **cytologie** 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) [Pesch et al. 2011]/LOE C. Par comparaison à la cytologie, la meilleure association était celle des 2 tests **NMP22 et UroVysion** (Se : 66,7% vs 44,4% ; Sp : 94,5% vs 98,5%) [Pesch et al. 2014]/LOE C.

Le test **NMP22 BC®** est impacté par la micro hématurie ainsi que par les infections modérées ou sévères ; ceci n'était pas le cas pour la cytologie ni pour le test UroVysion [Pesch et al. 2011]/LOE C [Huber et al. 2012]/LOE B. Lorsque plusieurs facteurs confondants potentiels ont été évalués, seul le test NMP22 était impacté (faux positifs ou faux négatifs) par l'âge  $\geq 60$  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  $\geq 0,5$  g/L (OR=2,05 ; 95%IC [1,07-3,94]) ; NMP22 n'était pas impacté par le statut tabagique [Pesch et al. 2014]/LOE C.

L'évaluation des coûts 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]/LOE C.

Chez des travailleurs<sup>13</sup> de l'industrie du caoutchouc, secteur à haut risque<sup>14</sup> de cancer de la vessie [Clin and Pairon 2014], parmi 11 cystoscopies réalisées, le test UroVysion était positif dans 7 cas parmi lesquels 3 avaient un cancer confirmé et 4 autres qui étaient de faux positifs [Cavallo et al. 2014]/LOE C. Les 7 cas positifs d'après le test de FISH avaient une cytologie négative.

**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

<sup>12</sup> 1609 travailleurs ou retraités qui ont été exposés à des risques professionnels, 21 cas de cancer (20 cas incidents + 1 récurrence)

<sup>13</sup> données simulées de 100 000 personnes entre 50 et 74 ans, à risque d'exposition professionnelle très élevé, élevé et modéré

<sup>14</sup> RR, OR ou SMR > 5 en cas de risque très élevé ; > 2 et  $\leq 5$  en cas de risque élevé ; >1 et  $\leq 2$  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..

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.*

## ► IRM

Les études identifiées ont porté sur l'évaluation (cf. Tableau 9) :

- du score VI-RADS pour sa valeur discriminante entre TVNIM et TVIM ;
- de la séquence DWI dans la prédiction de l'agressivité tumorale ;
- des 3 séquences T2WI, DWI et DCE dans la prédiction de récurrences lors du suivi.

### IRM-mp

***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.***

Le développement de l'IRM-mp dans la détection des TVIM s'est appuyé sur une première étude rétrospective [van der Pol et al. 2018] ; la classification VI-RADS a été ensuite proposée par un consensus d'experts en 2018 [Panebianco et al. 2018].

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  $\leq 30$  secondes) ;
- une séquence de diffusion multi b avec cartographie ADC<sup>15</sup> et une valeur maximale de b entre 800 et 1000 sec/mm<sup>2</sup>

*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<sup>2</sup>.*

***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.***

Les performances du score VI-RADS étaient rapportées dans plusieurs études rétrospectives et prospectives et validées dans une méta-analyse récente (Se : 0,83 ; 95%IC [0,70-0,90] ; Sp : 0,90 ; 95%IC [0,83-0,95]) [Woo et al. 2020] puis confirmées dans une synthèse méthodique [Carando et al. 2020]. Pour un seuil VI-RADS  $\geq 3$ , la Se, Sp, VPP et VPN étaient de 78-91,9% ; 85-91% ; 69-78% et 88-97%, respectivement. Pour un seuil VI-RADS  $\geq 4$ , 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].

---

<sup>15</sup> ADC : Apparent Diffusion Coefficient

Plusieurs études rétrospectives ont évalué les performances du score VI-RADS en considérant différentes valeurs du seuil.

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<sup>16</sup>=0,85 ; 95%IC [0,80-0,89] [Ueno et al. 2019]. Dans la plus grande série rétrospective qui a validé un seuil VI-RADS  $\geq 3$  dans la prédiction des TVIM, l'AUC-ROC était de 0,94 avec une concordance inter-opérateurs la plus importante rapportée à ce jour (0,92) [Wang et al. 2019].

Parmi les cas VI-RADS 4 ou 5, 93-94% avaient des TVIM alors qu'aucun cas TVIM n'avait un score VI-RADS 1 [Ueno et al. 2019]. De même, dans une autre étude, tous les patients avec VI-RADS 1 avaient des TVNIM ; tous les patients avec VI-RADS 4 ou 5 avaient des TVIM alors que pour les valeurs VI-RADS intermédiaires 2 et 3, les résultats étaient partagés [Wang et al. 2019].

Avec un seuil VI-RADS  $\geq 4$ , la sensibilité était de 76%, la spécificité de 93%. La sensibilité était améliorée avec un seuil  $\geq 3$  (88%) au prix d'une plus faible spécificité (77%) [Ueno et al. 2019]. Les performances du seuil VI-RADS  $\geq 4$ , ont été confirmées dans une autre étude [Hong et al. 2020]. En revanche, le score VI-RADS avait de meilleures performances lorsque le seuil était  $\geq 4$  par comparaison au seuil  $\geq 3$  [Kim 2020].

Les 2 seuils VI-RADS considérés ( $\geq 3$  et  $\geq 4$ ) semblent conférer des performances comparables avec de meilleures performances retrouvées pour l'évaluateur le plus expérimenté [Barchetti et al. 2019]. Ceci a été confirmé dans une étude dédiée qui rapporte un coefficient kappa le plus élevé parmi les évaluateurs expérimentés (0,60 à 0,80) par comparaison aux évaluateurs non expérimentés (0,75). Il en était de même pour les AUC-ROC et pour les performances diagnostiques [Ueno et al. 2021].

Ces études sont limitées par leur caractère rétrospectif. Une évaluation prospective de 231 patients rapporte de bonnes performances diagnostiques de l'IRM-mp, et ce dans les 2 indications « distinction des TVNIM vs TVIM » et « prédiction de TVIM parmi les TVNIM à haut risque (Ta – T1) » [Del Giudice et al. 2020a]. Une autre étude prospective confirme ces résultats en termes de « distinction entre TVNIM et TVIM » [Makboul et al. 2019].

### **Séquence DWI**

La séquence fonctionnelle DWI permettrait de distinguer entre les [tumeurs de bas grade et le tumeurs de haut grade](#) [Avcu et al. 2011]. Une autre étude confirme la place de la séquence fonctionnelle DWI dans la prédiction des [formes agressives](#) [Sevcenco et al. 2014].

L'ADC était plus faible chez les cancers de « haut grade » par comparaison aux cancers de « bas grade » [Kobayashi et al. 2011] ; les valeurs de l'ADC permettraient de distinguer les tumeurs de haut grade des tumeurs de bas grade [Lista et al. 2013]. Il en était de même chez les TVIM par comparaison aux TVNIM [Kobayashi et al. 2011] [Daggulli et al. 2011] et chez les Ta par comparaison aux T1 [Kobayashi et al. 2011]. De même, par comparaison à la stadification clinique (cystoscopie, RTUV), l'IRM était plus précise en termes de prédiction des

---

<sup>16</sup> Interclass Correlation Coefficient

tumeurs  $\leq T1$  vs  $\geq T2$ , tel que rapporté dans une méta-analyse de 8 études portant sur la séquence DWI de l'IRM [Zhai et al. 2015]. Une autre étude confirme la valeur de prédiction de la séquence DWI en termes de risque d'invasion musculaire ( $< pT2$  vs  $\geq pT2$ ) et/ou de maladie extra-vésicale [Lista et al. 2013].

En analyse multivariée, la taille tumorale et l'ADC étaient significativement indépendants en termes de prédiction du stade tumoral ( $p \leq 0,043$ ) [Rosenkrantz et al. 2013]. 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  $\geq T2$  ;  $p < 0,0001$ ) [Kobayashi et al. 2014]. En analyse multivariée, le stade tumoral et le Ki-67 étaient significativement prédicteurs de l'ADC ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,0016$ , respectivement). Il en était de même dans une autre étude qui suggère que l'IRM-DWI et les valeurs de l'ADC auraient une valeur ajoutée dans le diagnostic, la stadification et la classification histopathologique des tumeurs de la vessie [Daggulli et al. 2011].

En analyse multivariée, après ajustement sur la taille tumorale et les groupes à risque, la valeur de l'ADC (seuil optimal de  $1,13 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) était un facteur indépendant en termes de prédiction de la récurrence (OR=6,3 ; 95%IC [1,23-32,2] ;  $p = 0,027$ ) [Funatsu et al. 2012].

### Suivi

***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. La prédiction de ce risque avant RTUV par les valeurs de l'ADC de la tumeur index voire par l'IRM multi-séquences a fait l'objet des études analysées ci-après.***

Dans ce contexte, une étude rapporte que l'ADC calculée sur la base des images IRM-DWI permettrait de prédire la récurrence/progression après RTUV pour TVNIM ; la corrélation entre la valeur de l'ADC et le score de récurrence/progression était significative ( $p < 0,01$  pour les deux) [Kikuchi et al. 2017]. Les valeurs de l'ADC suggèrent que la séquence DWI aurait aussi une place pour distinguer entre une éventuelle récurrence et une inflammation ou une fibrose après RTUV ou cystectomie [Wang et al. 2014] ou chimiothérapie intra-vésicale [El-Assmy et al. 2012]. La valeur de l'IRM multi séquences dans la prédiction d'une récurrence 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, étaient modérées :

- 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%

**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 récurrence (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.

*Globalement, les études sont hétérogènes notamment en termes du nombre de patients inclus, du champ magnétique employé (1,5 vs 3T), du seuil du score VI-RADS considéré ( $\geq 3$  ou  $\geq 4$ ), de la prévalence de TVIM, des sous types histologiques, de la référence considérée (prélèvement RTUV ou RTUV confirmatoire répétée ou pièce de cystectomie), du contexte clinique de réalisation de l'IRM (avant ou après RTUV), du nombre et expérience des opérateurs, du délai entre l'IRM et la mesure référence et en termes de design de l'étude (prospective vs rétrospective, en aveugle ou non).*

## ► 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 récurrence 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 2). 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 2 : AVANTAGES / INCONVENIENTS PAR BIOMARQUEUR**

BIOMARQUEUR	Primodiagnostique	Suivi	Avantages (dont aspects analytiques)	Inconvénients (dont aspects analytiques)
<b>VisioCyt®</b>	Se > cytologie notamment pour les bas grades		Résultats non dépendants de l'observateur	
<b>Xpert®Bladder</b>	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	
<b>Cxbladder</b>	Se > cytologie pour tous types mais plus de faux positifs	Se > cytologie pour tous types  Utilité clinique : 39% cystoscopies évitées / aucune récurrence manquée	Insensible au traitement par BCG	

<b>Urodiag®</b>	Pas de comparateur (cytologie ou cystoscopie)			
<b>ADXBLADDER</b>	Très discriminant (AUC élevée) en cas de cytologie négative  Se > cytologie surtout pour $\geq$ 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 récurrences TVIM et cancers de haut grade  VPN (formes significatives) +++		Faux positifs liés probablement aux calculs urinaires, contamination par la flore vaginale
<b>BTA stat®</b>	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
<b>BTA TRAK™</b>	Pas de comparateur (cytologie ou cystoscopie)			L'hématurie représente un facteur confondant
<b>NMP22 BC®</b>	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]
<b>NMP22® BladderChek® Test</b>	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		
<b>ImmunoCyt™ / uCyt1+™</b>	Se > cytologie notamment pour les pTis, pTa, pT1 mais Sp < cytologie  Valeur ajoutée de la cytologie  En cas de cytologie équivoque, Se ++	Se > cytologie mais Sp < cytologie  Valeur ajoutée de la cytologie En cas de cytologie équivoque, Se ++ notamment pour les bas grade	Non impacté par l'inflammation ni par l'utilisation de dispositifs urinaires (manipulation mécanique)	Forte variabilité inter observateurs, nécessité d'évaluateurs qualifiés

	notamment pour les bas grade			
<b>UroVysion Bladder Cancer Kit®</b>	<p>Diagnostic + suivi (études avec pop hétérogène)</p> <p>Se &gt; cytologie Sp, VPP, VPN &lt; cytologie</p> <p>Résultats discordants par grade</p>	<p><u>Histoire TVNIM haut grade</u> Se et Sp &gt; cytologie et &gt; cystoscopie notamment pour les Cis</p> <p><u>TVNIM</u> Se &gt; cytologie Se = cystoscopie Valeur ajoutée de la cystoscopie en termes de Se VPN élevée VPP faible</p> <p>+++ en cas de cystoscopie négative ou équivoque et d'une cytologie négative ou atypique</p>	<p>Insensible au traitement par BCG</p> <p>Non impacté par l'inflammation ni par l'utilisation de dispositifs urinaires (manipulation mécanique)</p> <p>Non impacté par l'hématurie ni par l'infection [Pesch et al. 2011]</p>	<p>Nécessité d'évaluateurs qualifiés</p> <p>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</p> <p>Volume urinaire et tumoral important nécessaire</p> <p>Coûteux</p>

## Annexes

- **Groupe de pilotage**

Coordination :

- Thierry Lebret, urologue, Hôpital Foch, Suresnes
- Mathieu Roumigué, 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. Constance Delaby, biochimie et biologie moléculaire, Université et CHU, Montpellier - SFBC
8. Eva Compérat, anatomopathologiste, hôpital Tenon, Paris - SFP
9. Gaëlle 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

TABLEAU 3 : BIOMARQUEURS SELECTIONNES

BIOMARQUEUR (COÛT) <i>cystoscopie aux USA : 225 \$</i>	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 récurrence 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 récurrences	Marquage FDA 08/10/1999
BTA TRAK™			ELISA 'sandwich'		
NMP22 BC®  (25 \$)	Alere (désormais Abbott) <sup>17</sup>	Urine / protéine	ELISA	Suivi	Marquage FDA 18/01/2000
NMP22® BladderChek® Test		Urine / protéine	Immuno-chromatographie 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	Immuno-cytofluorescence	Suivi des TVNIM en association avec la cystoscopie	Marquage FDA 23/02/2000
UroVysion Bladder Cancer Kit®  (800 \$)	Abbott Molecular, Des Plaines, Illinois	Urine / ADN	FISH	Diagnostic et suivi	Marquage FDA 24/10/2005  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

<sup>17</sup> <https://www.alere.com/fr/home/product-details/nmp22-test.html>

**TABLEAU 4 : 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	en association avec la cytologie vs cytologie seule	
BTA TRAK™	Suivi		
NMP22 BC®	Suivi	Cytologie	
NMP22® BladderChek® Test	Primo diagnostic	Cystoscopie ± histologie	
	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 Récidive/progression durant le suivi Temps jusqu'à la récurrence/progression <u>Exclusion</u> : détection métastases, prédiction de réponse aux traitements, survie

**TABLEAU 5 : RESULTAT DE LA STRATEGIE BIBLIOGRAPHIQUE**

Biomarqueurs / IRM	Etudes retenues sur la base de la lecture d'abstracts
Plusieurs Biomarqueurs X15	[Soria et al. 2018] [Sathianathen et al. 2018] [Chou et al. 2015] [Anastasiadis et al. 2012] [Mowatt et al. 2010] [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] [Huber et al. 2012] [Pesch et al. 2011] [Giberti et al. 2010]
VisioCyt® X2	[Lebret et al. 2021] [Scalbert et al. 2019]
Xpert®Bladder X11	[Cancel-Tassin et al. 2021] [Cowan et al. 2021] [Liu et al. 2021] [Valenberg et al. 2021] [D'Elia et al. 2021] [Trenti et al. 2020] [Elsawy et al. 2020] [Smrkolj et al. 2020] [D. Elia et al. 2019] [Valenberg et al. 2019] [Pichler et al. 2018]
CxBladder X9	[Davidson et al. 2020] [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. 2015b] [O'Sullivan et al. 2012]
Urodiag® X2	[Roperch et al. 2016] [Roperch and Hennion 2020]
ADXBLLADDER™ 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]
BTA TRAK™	à voir dans les études ci-dessus sur plusieurs biomarqueurs [Chou et al. 2015] [Soria et al. 2018]
BTA stat® X3	[Garcia-Velandria et al. 2014] [Miyake et al. 2012] [Ludecke et al. 2012] Cf. aussi dans les études ci-dessus sur plusieurs biomarqueurs [Chou et al. 2015] [Soria et al. 2018]
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] [Dogan et al. 2013] [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]
ImmunoCyt™ / uCyt1+™ X4	[Yang et al. 2014] [Odisho et al. 2013] [Comploj et al. 2013] [Deininger et al. 2018b]
UroVysion Bladder Cancer Kit® X29	[Ikeda et al. 2020] [Iwata et al. 2021] [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] [Hattori et al. 2015; 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]
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] [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] [Golabesek 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]

TABLEAU 6 : ADXBLADDER : SYNTHÈSE DES RESULTATS

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%	-	--	

Synthèse – « Biomarqueurs Vessie » - 2021

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

TABLEAU 7 : UROVYSION : SYNTHÈSE DES RESULTATS

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
[Maffezi ni 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%	
[Dimashki 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%	

Synthèse – « Biomarqueurs Vessie » - 2021

[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

**TABEAU 8 : 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); $\tau^2$ (P Value)	Studies, n	Specificity (95% CI); $\tau^2$ (P Value)	Studies, n		
<b>Quantitative NMP22</b>						
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)
<b>Qualitative NMP22</b>						
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)
<b>Qualitative BTA</b>						
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)
<b>Quantitative BTA</b>						
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)
<b>FISH</b>						
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)
<b>ImmunoCyt</b>						
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)
<b>Cxbladder</b>						
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)

3TA = 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.

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

Variable	Sensitivity			Studies, n	Specificity			Studies, n
	A (95% CI)	B (95% CI)	Difference (95% CI); $\tau^2$ (P Value)*		A (95% CI)	B (95% CI)	Difference (95% CI); $\tau^2$ (P Value)*	
<b>Quantitative NMP22 (A) vs. qualitative BTA (B)</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	-	-
<b>BTA qualitative (A) vs. FISH (B)</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	-	-
<b>ImmunoCyt (A) vs. FISH (B)</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	-	-
<b>Biomarker + cytologic evaluation (A) vs. biomarker alone (B)</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	-	-
<b>ImmunoCyt + cytologic evaluation (A) vs. ImmunoCyt alone (B)</b>								
Overall	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.

**TABLEAU 9 : IRM-MP : SYNTHÈSE DES RESULTATS**

Référence	Type d'étude	Seuil	Se%	Sp%	VPP%	VPN%	AUC-ROC	kappa
Nb de patients								
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 <sup>18</sup>
		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 <sup>19</sup>
[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] Rétrospective 91 pts		VI-RADS ≥4	74,1% <sup>20</sup> / 63,9% <sup>21</sup>	94,1% / 86,4%	93,1 / 83,5%	78,7% vs 69,2%	0,88 ; 95%IC [0,84-0,91] / 0,84 ; 95%IC [0,78-0,89]	0,55 – 0,75
		VI-RADS ≥3	83,4% / 82,0%	77,3% / 73,9%	80,3% / 77,0%	79,7% / 79,3%		

<sup>18</sup> Coefficient de corrélation interclasses

<sup>19</sup> Coefficient de corrélation interclasses

<sup>20</sup> Évaluateurs expérimentés

<sup>21</sup> Évaluateurs non expérimentés

Synthèse – « Biomarqueurs Vessie » - 2021

	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]	
--	---	-----------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	--------------------------	--

**TABLEAU 10: IRM - SEQUENCES DWI/ADC/T2WI : SYNTHESE DES RESULTATS**

Référence									
Type d'étude	Seuil	Critère de jugement	Se%	Sp%	VPP%	VPN%	AUC-ROC	kappa	
Nb de patients									
Séquence DWI									
[Avcu et al. 2011]	ADC (seuil $1,545 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Cancer vs pas de cancer $1,0684 \pm 0,26 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s vs $1,803 \pm 0,19 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s ; p<0,01	78,9%	85,2%	-	-	-	-	
		Haut grade vs bas grade	0,9185 ± 0,20 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s vs 1,281 ± 0,18 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /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 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s vs 0,99 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s ; p<0,0001						-
		T2 vs T1 vs Ta	0,75 vs 0,87 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s vs 1,04 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s ; p<0,0001						-
ADC (seuil : $0,86 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	(TVIM et T1 de haut grade) vs (Ta de bas	88%	85%	-	-	0,921	-		

Synthèse – « Biomarqueurs Vessie » - 2021

		grade, Ta de haut grade ou T1 de bas grade)						
[Funatsu et al. 2012] Rétrospective 208 pts	ADC (DWI)	Récidive vs sans récidive	1,08 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s vs 1,28 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s ; p=0,003				Analyse multivariée (seuil : 1,13 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /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 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s vs 1,4 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s ; p=0,08				-	-
[Sevcenco et al. 2014]	ADC (DWI)	Haut grade vs bas grade	0,787 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s vs 1,233 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s ; p<0,0001				0,906 ; 95%IC [0,814-0,997] ; p<0,001	-
		TVNIM vs TVIM	0,759 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s vs 1,120 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s ; p=0,0004				0,884 ; 95%IC [0,776-0,993] ; p<0,001	-
		Ta vs T1	1,211 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s vs 0,938 x 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /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	87% ; 95%IC [82-91]	79% ; 95%IC [72-85]	-	-	-	-
		IRM > stadification clinique (cystoscopie, RTUV)						
		T vs T0	65% ; 95%IC [23-92]	90% ; 95%IC [83-94]	-	-	-	-

Synthèse – « Biomarqueurs Vessie » - 2021

		≤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 récidence 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 récidence vs risque intermédiaire (seuil : $1,365 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )	100%	97,4%	66,7%	100%	-	-
		risque de récidence intermédiaire vs haut risque (seuil : $1,024 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )	47,4%	100%	100%	4,8%=1/21	-	-
		faible risque de progression vs risque intermédiaire (seuil : $1,252 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )	83,3%	81,3%	62,5%	92,9%	-	-
		risque de progression intermédiaire vs haut risque (seuil : $0,955 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )	87,5%	63,2%	66,7%	85,7%	-	-

## 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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Breen, V., Kasabov, N., Kamat, A.M., Jacobson, E., Suttie, J.M., O'Sullivan, P.J., Kavalieris, L., and Darling, D.G. 2015a. A holistic comparative analysis of diagnostic tests for urothelial carcinoma: a study of Cxbladder Detect, UroVysion(R) FISH, NMP22(R) and cytology based on imputation of multiple datasets. *BMC medical research methodology* **15**: 45. doi: 10.1186/s12874-015-0036-8.
  14. Breen, V., Kasabov, N., Kamat, A.M., Jacobson, E., Suttie, J.M., O'Sullivan, P.J., Kavalieris, L., and Darling, D.G. 2015b. 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.
  15. Brems-Eskildsen, A.S., Zieger, K., Toldbod, H., Holcomb, C., Higuchi, R., Mansilla, F., Munksgaard, P.P., Borre, M., Ørntoft, T.F., and Dyrskjød, 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.
  16. 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.
  17. Cancel-Tassin, G., Roupert, 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. Clin, B., and Pairen, 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.
  24. 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.
25. 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.
  26. 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.
  27. Cozar, J.M., Minana, B., Palou-Redorta, J., Medina, R.A., de la Rosa-Kehrmann, F., Lozano-Palacio, F., Ribal-Caparrós, 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.
  28. 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.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. Deininger, S., Hennenlotter, J., Rausch, S., Docktor, K., Neumann, E., da Costa, I.A., Bedke, J., Stenzl, A., and Todenhofer, T. 2018a. No influence of smoking status on the performance of urine markers for the detection of bladder cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology* **144**(7): 1367-1373. doi: 10.1007/s00432-018-2639-z.
  34. Deininger, S., Todenhofer, T., Hennenlotter, J., Gerber, V., Schwarz, J., Bedke, J., Schwentner, C., Stenzl, A., and Rausch, S. 2018b. 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.
  35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Elsayy, 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
  50. 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.
  51. 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.
  52. Golabeski, 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.
  53. 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.
  54. Gontero, P., Montanari, E., Roupert, 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.
  55. 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.
  56. 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.
  57. 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.
  58. Hattori, S., Kikuchi, A., Sawamura, T., Daimaru, O., Horie, M., and Deguchi, T. 2015. Improved Target Cell Selection and Counting Method for UroVysion Fluorescence in Situ Hybridization. *Clinical laboratory* **61**(5-6): 637-642. doi: 10.7754/clin.lab.2014.140903.
  59. 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.
  60. 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.

61. Hosseini, J., Golshan, A.R., Mazloomfard, M.M., Mehraei, 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.

73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Ludecke, G., Pilatz, A., Hauptmann, A., Bschiepfer, 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.
91. 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.
92. 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.
93. Makhoul, 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Naeem, A., Naseem, N., Anwar, S., Butt, S., and Nagi, A.H. 2015. CLINICOPATHOLOGICAL 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.
  99. 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.
  100. Narayan, V.M., Adejoro, O., Schwartz, I., Ziegelmann, M., Elliott, S., and Konety, B.R. 2018. The Prevalence and Impact of Urinary Marker Testing in Patients with Bladder Cancer. *The Journal of urology* **199**(1): 74-80. doi: 10.1016/j.juro.2017.08.097.
  101. 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.
  102. 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.
  103. 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.
  104. 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.
  105. 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.
  106. 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.
  107. 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.
  108. Panebianco, V., Narumi, Y., Altun, E., Bochner, B.H., Efsthathiou, 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.
  109. Panzeri, E., Conconi, D., Antolini, L., Redaelli, S., Valsecchi, M.G., Bovo, G., Pallotti, F., Viganò, 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.
110. 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.
  111. Pesch, B., Taeger, D., Johnen, G., Gawrych, K., Bonberg, N., Schwentner, C., Wellhäusser, H., Kluckert, M., Leng, G., Nasterlack, M., Lotan, Y., Stenzl, A., and Brüning, 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.
  112. 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.
  113. 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.
  114. 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.
  115. 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.
  116. 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.
  117. 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.
  118. Rosenkrantz, A.B., Haghghi, 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.
  119. 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.
  120. 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.

121. 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.
122. Roupêt, M., Pignot, G., Masson-Lecomte, A., Compérat, E., Audenet, F., Roumigué, 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. Smrkolj, T., Cegovnik Primožic, 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
  134. Sylvester, R.J., van der Meijden, A.P., Oosterlinck, W., Witjes, J.A., Boufflioux, 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.
  135. 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.
  136. 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.
  137. 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.
  138. 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.
  139. 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.
  140. 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.
  141. 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.
  142. 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.
  143. 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.
  144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.