



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMENDATIONS

French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC)



Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (TVIM)

Y. Neuzillet^{a,*}, F. Audenet^b, Y. Lorient^c, Y. Allory^d,
A. Masson-Lecomte^e, P. Leon^f, B. Pradère^g,
T. Seisen^h, O. Traxerⁱ, E. Xylinas^j,
M. Roumigué^k, M. Roupret^h

^a Service d'urologie, hôpital Foch, université Paris Saclay, Suresnes, France

^b Service d'urologie, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP Centre, université Paris Cité, Paris, France

^c Service d'oncologie médicale, institut Gustave Roussy, Villejuif, France

^d Service d'anatomopathologie, institut Curie, université Paris Saclay, Paris, France

^e Service d'urologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, université Paris Cité, Paris, France

^f Service d'urologie, clinique Pasteur, Royan, France

^g Service d'urologie UROSUD, Clinique Croix Du Sud, 31130 Quint-Fonsegrives, France

^h Sorbonne université, GRC 5 Predictive Onco-Uro, AP-HP, urologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

ⁱ Sorbonne université, GRC#20 Lithiase Urinaire et EndoUrologie, AP-HP, urologie, hôpital Tenon, 75020 Paris, France

^j Service d'urologie, hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, université Paris Cité, Paris, France

^k Service d'urologie, CHU de Toulouse, UPS, université de Toulouse, Toulouse, France

Received 5 July 2022; accepted 18 July 2022

KEYWORDS

Urothelial carcinoma;
Bladder;

Summary

Objective. – To update the CCAFU recommendations for the management of muscle invasive bladder carcinoma (MIBC).

* Corresponding author. Service d'urologie, hôpital Foch, université de Paris Saclay, 40, rue Worth, Suresnes, France.
E-mail address: y.neuzillet@hopital-foch.com (Y. Neuzillet).

Bladder tumours;
Cancer;
Cystectomy;
Survival

Methods. – A systematic review (Medline) of the literature from 2020 to 2022 was performed taking account of the diagnosis, treatment options and surveillance of NMIBC and MIBC, while evaluating the references with their levels of evidence.

Results. – MIBC is diagnosed after the most complete tumour resection possible. MIBC grading is based on CTU along with chest CT. Multiparametric pelvic MRI could be an alternative. Cystectomy with extensive lymphadenectomy is the gold standard treatment for non-metastatic MIBC. It should be preceded by platinum-based neoadjuvant chemotherapy in patients in good general health with satisfactory renal function. Enterocystoplasty is proposed in men and women in the absence of contraindications and when the urethral resection is negative on extemporaneous examination. Otherwise, transileal cutaneous ureterostomy is the recommended method of urinary diversion. Inclusion of all patients in an ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protocol is recommended. For metastatic MIBC, first line treatment with platinum-based chemotherapy (GC or MVAC) is recommended, if general health (PS > 1) and renal function (clearance > 60 mL/min) so allow (only 50% of the cases). Pembrolizumab immunotherapy has demonstrated an overall survival benefit in second-line treatment.

Conclusion. – Updating the cCAFU recommendations should contribute to improving patient management, as well as the diagnosis and decision-making concerning MIBC treatment.

© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Carcinome urothélial ;
Vessie ;
Tumeurs de la vessie ;
Cancer ;
Cystectomie ;
Survie

Résumé

Objectif. – Actualiser les recommandations du CCAFU pour la prise en charge des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle vésical (TVIM).

Méthodes. – Une revue systématique (Medline) de la littérature de 2020 à 2022 a été effectuée en prenant en compte les éléments du diagnostic, les options de traitement et la surveillance des TVNIM et TVIM, en évaluant les références avec leur niveau de preuve.

Résultats. – Le diagnostic de TVIM se fait après une résection tumorale la plus complète possible. Le bilan d'extension d'une TVIM repose sur l'uro-scanner couplé au scanner thoracique. L'IRM pelvienne multiparamétrique peut être une alternative. La cystectomie associée à un curage ganglionnaire étendu est le traitement de référence des TVIM non-métastatiques. Elle doit être précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine chez les patients en bon état général avec une fonction rénale satisfaisante. Une entérocystoplastie est proposée chez l'homme et la femme en l'absence de contre-indications et lorsque la recoupe urétrale est négative à l'examen extemporané ; sinon l'urétérostomie cutanée transiléale est le mode de dérivation urinaire recommandé. L'inclusion de tous les patients dans un protocole de RAAC (récupération améliorée après chirurgie) est recommandée. Pour les TVIM métastatiques, une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine (GC ou MVAC) est recommandée, si l'état général (PS > 1) et la fonction rénale (clairance > 60 mL/min) l'autorisent (50 % seulement des cas). En deuxième ligne de traitement, l'immunothérapie par pembrolizumab a démontré un bénéfice en survie globale.

Conclusion. – L'actualisation des recommandations du cCAFU doit participer à améliorer la prise en charge des patients, mais aussi le diagnostic et la décision thérapeutique des TVIM.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

English version

The diagnosis of muscle-infiltrating bladder carcinoma (MIBC) is based on transurethral resection of the bladder. The epidemiological and pathological features of MIBC are similar to those of non-muscle-infiltrating bladder carcinoma (NMIBC) and are discussed in the relevant section.

Imaging assessment

Standard imaging assessment

- CTU with iodinated contrast injection and delayed excretory time is the gold standard for abdominopelvic imaging of MIBC (level of evidence: 3).

- For local staging (T), CTU lacks the accuracy to differentiate stages Ta to T3a. On the contrary, the diagnostic accuracy for invasion of peri-bladder fat and adjacent organs is better, and ranges from 55% to 92% [1–6].
- For nodal (N) staging, CT sensitivity is low, ranging from 30 to 53% depending on the study, while the specificity is between 68 and 100% [7–10]. The diagnosis is based on shape and size criteria (short axis > 8 mm in the pelvis and > 10 mm in a retroperitoneal area) [11].
- Chest CT is the gold standard for the detection of lung metastasis [12].

- However, when suspicious nodes are present on CT, 18 FDG PET has a high sensitivity for confirming their pathological nature [18].
- 18 FDG PET has a sensitivity of 82% and a specificity of 89% for the detection of distant metastases [20].

Imaging assessment for specific symptoms

The possibility of secondary bone or brain localisations is not systematically explored. Such localisation should be explored in case of suggestive clinical signs on bone scintigraphy or brain CT [21].

Recommendations Table 1

Recommendations: staging MIBC	Level
Perform CTU with iodinated contrast medium injection and late excretory phase along with a chest CT.	High
Perform a multiparametric bladder MRI before resection if this does not delay patient management.	Medium

The role of bladder MRI in loco-regional assessment

- Compared to CT, multiparametric bladder MRI has excellent contrast resolution, allowing identification of the different layers of the bladder.
- The Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) score is a standardised score for estimating the probability of tumour infiltration of the bladder muscle at diagnosis [13]. The capacity to discriminate between NMIBC and MIBC is very good (sensitivity 83%, specificity 90%) with good inter-observer agreement (0.81–0.92) [14]. The VI-RADS score can also distinguish between localised and locally advanced MIBC ≥ pT3 (sensitivity: 90.2%, specificity: 98.1%) [15].
- In contrast, MRI results are comparable to CT for lymph node assessment, with poor performance based on size alone [16].
- Multiparametric bladder MRI prior to resection is advisable for the evaluation of any bladder tumour if the waiting period for the examination does not delay patient management (level of evidence: 4).

The role of 18 FDG PET in staging

- The use of 18 FDG PET in the staging of MIBC is probably of clinical interest but its precise role is still under evaluation [17]. Therefore, this examination is not recommended in the systematic staging of MIBC.
- The sensitivity of PET in lymph node detection before cystectomy varies from 52% to 57% according to the meta-analyses, while the specificity is better at 92%. These results should be interpreted with caution as the methodologies of the studies differ (the definition of positive nodes on imaging, the imaging protocols used and the stages of the diseases examined) [18,19].

Treatment of non-metastatic MIBC

Standard treatment of non-metastatic MIBC

The standard treatment for patients with cT2-T4aN0M0 MIBC is **cystectomy**, preceded by **neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy** where possible (Fig. 1).

Neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy

- The aims of neoadjuvant treatment are:
 - to eradicate micro-metastases and avoid the implantation of circulating tumour cells during surgery,
 - to reduce the size of the tumour and facilitate the surgical procedure,
 - to prolong patient survival.
- Neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended for all patients who are able to receive it (WHO 0-1, GFR ≥ 60 mL/min, no severe hearing loss, no severe heart failure, no severe peripheral neuropathy).
- Several randomised trials and meta-analyses have shown a 5-year overall survival benefit of approximately 8% [22].
- Complete pathological response, ypT0N0, is a major prognostic factor associated with an improvement in overall survival of 65% [23].
- Several chemotherapy protocols are used: The randomised VESPER trial (GETUG/AFU V05) compared six cycles of dose-dense MVAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin, cisplatin) with four cycles of perioperative gemcitabine-cisplatin and showed a higher rate of local control (pathological response, downstaging, bladder-limited disease) with ddMVAC but at the cost of more frequent adverse events [24]. Analysis restricted to patients treated in a neoadjuvant context suggests better disease-free survival with the use of dose-dense MVAC (level of evidence: 2). The overall survival analysis is not yet completed.

- There is no evidence in the literature that neoadjuvant chemotherapy is not beneficial in patients with a minority histological variant [25].

Surgical treatment: cystectomy

Indications and time limits

- Cystectomy is the gold standard surgical treatment for localised MIBC.
- An overall assessment of the patient's health status (general condition, comorbidity, life expectancy) is crucial for the choice of initial treatment and the modality of urinary diversion.
- Comorbidity is associated with poorer survival after cystectomy [26].
- The risk of postoperative complications is related to age, comorbidity, a history of radiotherapy or pelvic surgery, the volume of cystectomy by the operator and the centre, and the type of urinary diversion [27,28].
- Cystectomy should be scheduled within < 3 months of the diagnosis of MIBC. A meta-analysis showed that beyond this time there is a detrimental effect on overall survival [29].
- In case of neoadjuvant chemotherapy, surgery should be performed within 10–12 weeks after the last chemotherapy treatment [30,31].

Choice of urinary diversion

- The urinary diversion method should be chosen in agreement with the duly informed patient, while taking account of the oncological, functional and staff-related criteria.
- Trans-ileal Bricker-type cutaneous ureterostomy and enterocystoplasty are the urinary diversion methods of choice.
- Enterocystoplasty can be proposed to both men and women. Age is not a contraindication. However, enterocystoplasty is rarely performed after 80 years of age, even in high-volume centres [32].
- The main contraindications to enterocystoplasty are:
 - urethral invasion (or of the bladder neck in women),
 - cognitive impairment,
 - an inflammatory bowel disease,
 - a history of pelvic irradiation,
 - chronic kidney disease with GFR < 50 mL/min.
- In preparation for enterocystoplasty, it is important to ensure that the patient is able to perform self-catheterisation.
- The terminal ileum is the most frequently used segment of the intestine due to limited metabolic disorders.
- Different types of assemblies have been described. The general principle is based on the creation of a reservoir with good compliance by detubation of the intestinal loop.

- In case of enterocystoplasty, nerve and genitalia preservation is associated with improved continence in both men [33] and women [34].
- If enterocystoplasty is contraindicated due to tumour invasion of the urethra, an external continent urinary diversion may be discussed for patients capable of self-catheterising.
- Bilateral cutaneous ureterostomy should be avoided and reserved for palliative cystectomy or when the patient's condition does not permit another method of diversion.

Approach

- Cystectomy can be performed by open approach, simple laparoscopy or robot-assisted cystectomy.
- The oncological outcomes, quality of life and complication rate are identical for both open and robotic approaches [35–37].
- The robotic approach is associated with a longer operative time and higher operative costs, but a shorter hospitalisation and less blood loss [29,38].
- The experience of the surgeon and the centre are considered to be the most important factors in the postoperative outcome, irrespective of the approach [39].

Lymphadenectomy

- During cystectomy, lymphadenectomy has a diagnostic and therapeutic role [40].
- Extensive lymphadenectomy, including the obturator, external iliac, internal iliac, and distal primary iliac regions up to the common iliac bifurcation, is recommended during cystectomy [41].
- A randomised trial showed no oncological benefit of lymphadenectomy that extends up to the aortic bifurcation [42].

Preservation of sexual function

- An evaluation of patients' sexual function is recommended in order to adapt the surgical technique (IIEF-5 for men, FSFI for women).
- Under no circumstances should the preservation of sexuality compromise the oncological quality of surgery.
- **In men:** a radical cystoprostatectomy which includes excision of the prostate and seminal vesicles is recommended. The nerves can be preserved in select patients (patients with localised disease (cT2), at a distance from the bladder neck, prostate or prostatic urethra after assessment of the prostate by digital examination and PSA screening) [43].
- **In women:** an anterior pelvic exenteration, whereby the bladder, uterus, ovaries and anterior aspect of the vagina are removed, is recommended. The nerves and genitalia can be preserved in select patients (patients with localised tumour (cT2), at a distance from the bladder

neck, the trigone or the posterior surface) [34]. Preservation can include the neurovascular bundles, vagina, uterus and ovaries in women who have not reached the stage of menopause (except in cases of BRCA1/2 mutation or Lynch syndrome). Preservation of the vagina and uterus provides post-neobladder support and thereby reduces the risk of retention. This also reduces the risk of prolapse.

Extemporaneous examinations

- Examination of ureteral resections is not routinely recommended. It is recommended in cases of hydronephrosis, multifocal tumour or associated CIS [44].
- An extemporaneous examination of urethral resection (selective, to facilitate pathological analysis) is recommended when enterocystoplasty is envisaged or when there is doubt concerning the indication for urethrectomy [45].
- The presence of a non-invasive urethral tumour, including CIS, is not an absolute contraindication to enterocystoplasty, provided that the patient agrees to regular endoscopic surveillance [46].

The urethra

- Urethrectomy is recommended in case of prostatic urethral involvement by an invasive tumour in men, and in case of bladder neck or urethral invasion in women.
- Urethrectomy can be performed at the same time or at a later date [47].

Preoperative and postoperative optimisation

- Inclusion of all patients in an ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protocol is recommended, according to the French Urology Association protocol [48].
- The goal of ERAS is to improve the physical and psychological status of patients, reduce the rate of postoperative complications and reduce patients' length of hospitalisation [49].
- All the recommended technical measures are detailed in Table 1.
- A major component of ERAS is the reduction of opioid analgesics to reduce postoperative ileus [50].

- An oncogeriatric evaluation is recommended for patients with a G8 score ≤ 14 [51].

Optimising treatment of the primary tumour: perioperative treatments

Adjuvant chemotherapy

- Cisplatin-based adjuvant chemotherapy is recommended in the absence of neoadjuvant chemotherapy, particularly in tumors at high risk of recurrence (pT3, T4, and/or pN+) (level of evidence 2).
- A recent meta-analysis of individual data from 1183 patients reported that cisplatin-based adjuvant chemotherapy resulted in a 6% gain in overall survival at 5 years (level of evidence 2) [52].

Adjuvant immunotherapy

- Three randomised controlled phase III trials evaluated the role of adjuvant treatment to cystectomy with PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in ypT2-ypT4a or ypN+ patients after NACT, or in pT3-pT4a or pN+ patients after cystectomy alone.
- The CheckMate 274 trial to evaluate Nivolumab vs. Placebo showed an improvement in specific survival in the experimental arm (HR 0.70 CI 0.55–0.90; $P < 0.001$). The subgroup of patients with PD-L1 expression $\geq 1\%$ had better specific survival (HR 0.55 CI 0.35–0.85; $P < 0.001$). Overall survival data are expected as is an MA which will probably be restricted to patients with PD-L1 expression $\geq 1\%$ [53].
- The IMvigor010 trial to evaluate atezolizumab under the same conditions did not achieve the primary endpoint of specific survival [54], while the results of the AMBAS-SADOR trial with Pembrolizumab are awaited.

Adjuvant radiotherapy

- The risk of loco-regional relapse in MIBC is approximately 43%. The presence of high-risk criteria (pT3/T4 or pN+ or R1) on pathological analysis is associated with the risk of recurrence [55]. The role of adjuvant radiotherapy in reducing this risk of recurrence is being evaluated in several clinical trials [56,57].

Table 1 Perioperative rehabilitation protocol for enhanced recovery after surgery (ERAS).

ERAS criteria	Specificities for cystectomy
PREOPERATIVE	
Patient information	Smoking cessation aid Urinary diversion and care pathway information
Medical optimisation and prehabilitation	Balancing chronic diseases (HbA1c, COPD, cardiovascular) Physiotherapy for muscle strengthening, respiratory and perineal preparation in case of enterocystoplasty. Management of psycho-social needs Treatment of anaemia
Nutritional preparation	Preoperative immunonutrition (Oral Impact) Systematic nutritional assessment (% weight loss, BMI, albumin, calculation of nutritional grade)
Mechanical bowel preparation	No digestive preparation
Duration of preoperative fasting	Clear fluids up to 2 hours before surgery
Preoperative carbohydrate loading	50 g in the morning 2 hours before surgery
Thromboprophylaxis	Support stockings
Premedication	No premedication
INTRAOPERATIVE	
Surgery:	
Minimally invasive surgery	Oncological equivalence of the minimally invasive route with benefit on blood loss
Pelvic drainage	Duration and removal criteria not established
Anaesthesia:	
Prevention of hypothermia	Active heating system
Blood volume optimisation	In the absence of intraoperative transfusion, intraoperative intravenous fluids ≤ 5 ml/kg/h. No intraoperative diuresis
Locoregional anaesthesia	Thoracic epidural or IV xylocaine + TAP block
Anaesthesia drugs	Decurarisation monitoring
Prevention of postoperative nausea and vomiting	APFEL score and dexamethasone at induction
Protective mechanical ventilation	Tidal volume 6-8 ml/kg of ideal weight PEEP, 6-8 cm of water
Thromboprophylaxis	Support stockings
Antibiotic prophylaxis	The French Anaesthesia & Intensive Care Association & The French Urology Association Protocol
POSTOPERATIVE	
Early removal of the nasogastric tube	Removal of the nasogastric tube immediately after surgery or in the recovery room
Prevention of ileus	Chewing gum ≥ 3 times/day on D1 until transit is re-established
Early hydration and nourishment	Sweetened drink or liquid nutrients \leq D1
Urinary drainage	Ureteral catheterisation: modalities and duration not established Urethral catheterisation (neo-bladder): duration not established
Multimodal analgesia	≥ 2 non-opioid drugs from different classes
Early mobilisation	Seated in armchair on D1 Walking on D2
Thromboprophylaxis	Support stockings, LMWH

Recommendations Table 2

Recommendations: Perioperative treatments			Level
Neoadjuvant context	FIT	Chemotherapy MVAC or HD-MVAC	High
		or GC	Medium
	UNFIT	No neoadjuvant chemotherapy	High
Adjuvant context (ypT2-T4 and/or pN+ tumour)	Exposed to neoadjuvant chemotherapy	Immunotherapy Nivolumab (if PD-L1 ≥1%)	Medium
	Non-exposed to neoadjuvant chemotherapy and FIT	Chemotherapy MVAC or HD-MVAC or GC	Medium
Adjuvant context (pT3-T4 and/or pN+ tumour)	FIT	MVAC or GC	Medium
	UNFIT	Immunotherapy Nivolumab (if PD-L1 ≥1%)	Medium

Possible strategies for bladder preservation

Trimodal treatment (TMT)

- TMT with TURBT followed by radio-chemotherapy, is the only therapeutic alternative with comparable results to radical treatment. At 5 years, the specific survival rate varies from 50 to 84% and from 36 to 74% for overall survival [58–63]. The rate of salvage cystectomy is approximately 14-20% depending on the series [58,64,65]. These results should be treated with caution as they are based on a select patient population (level of evidence: 2).
- TMT can be proposed as an alternative in patients eligible for surgery in case of [17,62,66] (level of evidence: 2):
 - total resection,
 - stage T2-T3 N0 M0,
 - no diffuse CIS,
 - no hydronephrosis,
 - no major functional bladder impairment (no pollakiuria, IPSS < 8),
 - in informed patients who are compliant with the strict monitoring scheduled.
- In patients who have been rejected for surgery, the selection criteria for TMT can be expanded to include treatment that might be less optimal.
- TMT combines:
 - full-thickness complete TURBT,
 - followed by external radiotherapy with a preference for IMRT and IGRT techniques [66,67],
 - and concomitant radiosensitising (potentiating) chemotherapy based on cisplatin, 5-fluorouracil and Mitomycin C [60,68–70].
- Neoadjuvant chemotherapy prior to TMT does not improve the 5-year overall and specific survival and therefore, is

not routinely recommended [71]. It can be proposed in select patients [72].

- Post-TMT surveillance is based on urine cytology, cystoscopy and TAP CT, every 3 months for 2 years, then every 6 months for up to 5 years, then yearly for life.
- In case of recurrence after TMT:
 - if non-invasive: a conservative treatment can be proposed immediately according to the same modalities as for NMIBC (resection ± instillations). This mode of recurrence is not associated with disease prognosis or BCG toxicity [73] (level of evidence: 4). Cystectomy may also be discussed,
 - if invasive: salvage cystectomy should be proposed. Salvage surgery is not associated with an increase in the risk of perioperative complications, but continent orthotopic diversion is not recommended in irradiated areas [63,74] (level of evidence: 4).

Partial cystectomy

- Approximately 5–10% of patients with MIBC may have access to partial cystectomy.
- Retrospective studies have reported recurrence rates of 39–67%, specific survival of 76–100% and 5-year overall survival of 57.2–70% [75].
- This type of management can be offered in cases of (level of evidence: 4):
 - a primary diagnosis of a unifocal lesion in a mobile portion of the bladder more than 2 cm from the neck and trigone,
 - absence of CIS (randomised bladder and urethral biopsies recommended),
 - size ≤ 4 cm,
 - stage ≤ T3a,
 - intradiverticular tumour [76],
 - urachal adenocarcinoma [77].

- It should be associated with lymphadenectomy in the same manner as with radical cystectomy [78].
- The approach may be open or minimally invasive [79,80].
- Neoadjuvant chemotherapy can be administered prior to partial cystectomy [81,82].

Management of patients with cT4b or cN+ M0 disease (Fig. 1)

- On initial assessment, patients with locally advanced disease (invasion of neighbouring organs or cN+ pelvic lymph node involvement) have a more guarded prognosis.

Recommendations Table 3

Recommendations: Treatment of localised MIBC	Level
Perform a cystectomy, preceded by a neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy (standard curative treatment)	High
Cystectomy can be performed by open approach, simple or robot-assisted laparoscopy	High
Perform extensive pelvic lymphadenectomy regardless of the approach for cystectomy	High
Encourage the implementation of Enhanced Recovery After Surgery protocols	High
Request an oncogeriatric evaluation for MIBC in subjects over 75 years of age and/or if G8 score ≤ 14 .	High
Evaluate sexual function in men and women and propose a sexual and genital preservation technique in select patients	Low
Propose a conservative trimodal treatment with a combination of complete TURBT, radiotherapy and radio-sensitising chemotherapy in case of tumour, stage T2-T3, without Cis or hydronephrosis.	Medium

Treatment of patients who cannot be optimally treated by surgery or bladder preservation

In this context of limited access to optimal therapies (surgery or TMT), the aim of local treatment is to limit tumour progression and the appearance of symptoms. Oncological control will be lower with the recommended treatments.

Radiotherapy alone

- Radiotherapy alone for curative purposes (level of evidence: 3):
 - lower efficacy when not combined with sensitising chemotherapy [60,70],
 - should only be discussed in case of contraindication to radical surgery and contraindication to chemotherapy.

Symptomatic treatment

- Haemostatic radiotherapy for palliative purposes (level of evidence: 3):
 - good initial efficacy for symptoms, but modest over time (median of 3 to 6 months) [83],
 - discussed in case of contraindication to anaesthesia or failure of endoscopic haemostasis and in case of a short life expectancy.
- Repeat TURBT can be offered to patients who are unfit for cystectomy or trimodal therapy and who have a short life expectancy (level of evidence: 3).

- In case of a single pelvic lymph node (cN1), treatment is similar to standard cystectomy, preceded by neoadjuvant chemotherapy if the patient is eligible. Trimodal treatment is an alternative [84].
- In case of multiple pelvic lymph nodes (cN2) or adenopathy that extends above the common iliac artery (cN3), or pelvic invasion (cT4b), treatment is based on primary chemotherapy [84].
- Primary chemotherapy is not neoadjuvant chemotherapy. Post-chemotherapy management should be discussed on a case-by-case basis, according to tumour extension and therapeutic response. In case of complete or partial response, local treatment by cystectomy+lymphadenectomy or radio-chemotherapy can be proposed [85–87]. If progression occurs, the patient should be treated for metastatic disease [84].

Treatments for metastatic MIBC (Fig. 1)

Available treatments and selection criteria for first-line treatment

- At the metastatic stage, the choice of treatment takes account of the prognostic factors, which are the patient's general condition, the presence or absence of visceral metastases (Bajorin score) [88] and the possibility of administering cisplatin.
- The first-line treatment is cisplatin-based multi-drug therapy if the patient is eligible (patient fitness). Several protocols are used. A combination of gemcitabine and cisplatin has comparable efficacy to dose-dense MVAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin, cisplatin) with a median survival of approximately 14 months, but with

less toxicity [89,90] (**level of evidence: 1**). Chemotherapy consisting of six cycles is standard, although fewer cycles (up to four) are acceptable.

- For patients considered unfit for cisplatin, the recommended treatment is carboplatin-based chemotherapy, which is less effective [91,92] (**level of evidence: 2**). The criteria for unfitness for cisplatin have been defined [93]. A combination of carboplatin and gemcitabine should be the first choice. Patients in good general condition (PS 0-1) with slightly impaired renal function (creatinine clearance between 50 and 60 ml/min) can be treated with a split-dose cisplatin regimen. This alternative is the result of a habit acquired over time in the absence of robust data. A recent randomised trial including patients with impaired renal function was prematurely discontinued due to excess toxicity in patients treated with fractionated cisplatin. The role of fractionated cisplatin has not been clearly defined [94].
- Pembrolizumab and atezolizumab may be alternatives for patients with PD-L1 expression who are unfit for cisplatin, although randomised trials have shown no improvement in overall survival compared to chemotherapy [95–97]. Pembrolizumab and atezolizumab were approved in Europe for first-line use in patients who are unfit for cisplatin with PD-L1 expression (**level of evidence: 2**). Chemotherapy and immunotherapy combinations are not more effective than chemotherapy alone. Immunotherapies in monotherapies are not more effective than chemotherapies and therefore, should not be used in these patients.
- In the JAVELIN Bladder 100 trial, maintenance treatment with avelumab (anti-PD-L1), to be started within ten weeks after the last cycle of chemotherapy, is associated with an improvement in overall survival compared to supportive care in patients with no disease progression after four to six cycles of cisplatin or carboplatin-based chemotherapy. Therefore, treatment with avelumab is recommended after chemotherapy (**level of evidence: 1**). Median survival increased from 14 to 21 months with avelumab. Avelumab treatment is continued until progression or intolerable toxicity [98].
- Patients in very poor general health (PS 3 or 4) do not benefit from chemotherapy.

FGFR molecular screening

Testing for *FGFR3* or *FGFR2/FGFR3* fusion mutations allows patients to be referred for targeted treatment with erdafitinib, a pan-FGFR tyrosine kinase inhibitor. The BLC2001

trial showed a 39% response rate among 99 patients with urothelial cancer treated beforehand with platinum. Molecular tissue testing can be proposed to all patients as soon as the metastatic status of the disease is confirmed (**level of evidence: 3**) [99].

The 2nd line treatment strategy

Immunotherapy

Pembrolizumab (anti-PD-L1) is recommended as a second-line treatment in patients with disease progression during or after first-line platinum-based chemotherapy, with a benefit in overall survival versus chemotherapy (10.3 vs. 7.4 months) (**level of evidence: 1**) [100].

Antibody conjugates

Enfortumab vedotin is recommended for patients with disease progression at the end of platinum-based chemotherapy and maintenance immunotherapy (e.g., avelumab) or second-line immunotherapy (e.g. pembrolizumab), without tissue testing beforehand (**level of evidence: 1**). The EV-301 study showed an improvement in overall survival (median overall survival, 12.9 months vs. 8.9 months; HR: 0.70), progression-free survival and response rates in patients treated with enfortumab vedotin compared to those treated with chemotherapy (docetaxel, paclitaxel, vinflunine) [101].

Erdafitinib

Erdafitinib is an expanded access alternative in metastatic patients with *FGFR2/3* impairment with a lower level of evidence than pembrolizumab (patients pre-treated with platinum) or enfortumab vedotin (patients pre-treated with platinum and immunotherapy) (**level of evidence: 3**). A phase 3 trial is in progress to clarify the role of erdafitinib in a metastatic context.

Chemotherapy

Platinum-based chemotherapy can be resumed as second-line treatment for patients who have had a good response to cisplatin in first-line treatment, with an interval of more than six months [102] (**level of evidence: 4**). Chemotherapy with vinflunine or taxanes can be considered if other recommended options are not available (**level of evidence: 4**)

Clinical trials

The promising development of new therapeutic pathways with anti-FGFR and cytotoxic immunoconjugate therapies (e.g., sacituzumab govitecan, disitamab vedotin) contributes to the inclusion of patients in a treatment trial.

Recommendations Table 4

Recommendations: Treatment of metastatic MIBC		Level
1st line treatment		
Propose cisplatin-based multi-chemotherapy (GC or ddMVAC)		High
Propose carboplatin-based chemotherapy for patients who are unfit for cisplatin		High
Propose avelumab maintenance therapy for patients whose disease has not progressed after platinum-based chemotherapy		High
2nd line treatment		
Propose pembrolizumab immunotherapy for patients with progression while on or after first-line platinum-based chemotherapy		High
Subsequent treatments		
Suggest that the patient participate in a clinical trial		High
Propose screening for <i>FGFR2/3</i> alteration in order to use an FGFR inhibitor in patients with progression after first-line platinum-based chemotherapy		Medium

Surveillance

- The reference imaging for MIBC surveillance is CT urography along with chest CT [103,104].
- In case of contraindications to the use of CTU, MRU along with chest CT without contrast injection is an excellent alternative for surveillance [103,105].
- Given the low levels of evidence, 18-FDG PET-CT is not recommended for surveillance or in case of recurrence.
- Surveillance of renal function is essential regardless of the method of urinary diversion [106].
- If the urethra is preserved, surveillance by flexible cystoscopy is recommended. The frequency of surveillance should be adapted to the pathological examination of the cystectomy specimen. Surveillance should be more frequent if there are risk factors for recurrence: invasion of the stroma of the prostate, multifocality, cervical localisation, and the presence of CIS [103,107,108] (level of evidence: 3).

In case of conservative treatment, regular cystoscopic monitoring is recommended [103]. The frequency of monitoring should be adapted at the early stage of the disease.

Version française

Le diagnostic de tumeur de vessie infiltrant le muscle (TVIM) repose sur la résection trans-urétrale de vessie. Les caractéristiques épidémiologiques et anatomopathologiques des TVIM sont similaires à celles des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) et sont traitées dans le chapitre correspondant.

Bilan d'imagerie

Bilan d'imagerie standard

- L'uro-TDM avec injection de produit de contraste iodé et temps tardif excrétoire est l'examen de référence du bilan d'imagerie abdominopelvien des TVIM (niveau de preuve 3).
- Pour la stadification locale (T), l'uro-TDM manque de précision pour différencier les stades allant du Ta au T3a. Par contre, la précision diagnostique d'un envahissement de la graisse péri vésicale et des organes adjacents est meilleure allant de 55 % à 92 % [1–6].
- Pour la stadification ganglionnaire (N), la sensibilité du TDM est faible de 30 à 53 % selon les études alors que la

Recommendations Table 5

Recommendations: MIBC surveillance			
		Recommended examinations	Frequency
After cystectomy	If pT2	<ul style="list-style-type: none"> • TAP CT • Laboratory workup* 	<ul style="list-style-type: none"> • in 3 and 6 months • then every 6 months (for 2 years) • then every 12 months (for life)
	If pT3-T4 and/or pN+	<ul style="list-style-type: none"> • TAP CT • Laboratory workup* 	<ul style="list-style-type: none"> • Every 3 to 6 months (for 2 years) • then every 6 months (for 5 years) • then every 12 months (for life)
	If urethra in place	<ul style="list-style-type: none"> • Urethroscopy 	<ul style="list-style-type: none"> • annually (for 5 years)
After conservative trimodal treatment		<ul style="list-style-type: none"> • Cystoscopy • Urine cytology • TAP CT 	<ul style="list-style-type: none"> • every 3 months (for 2 years) • then every 6 months (up to 5 years) • then every 12 months (for life)

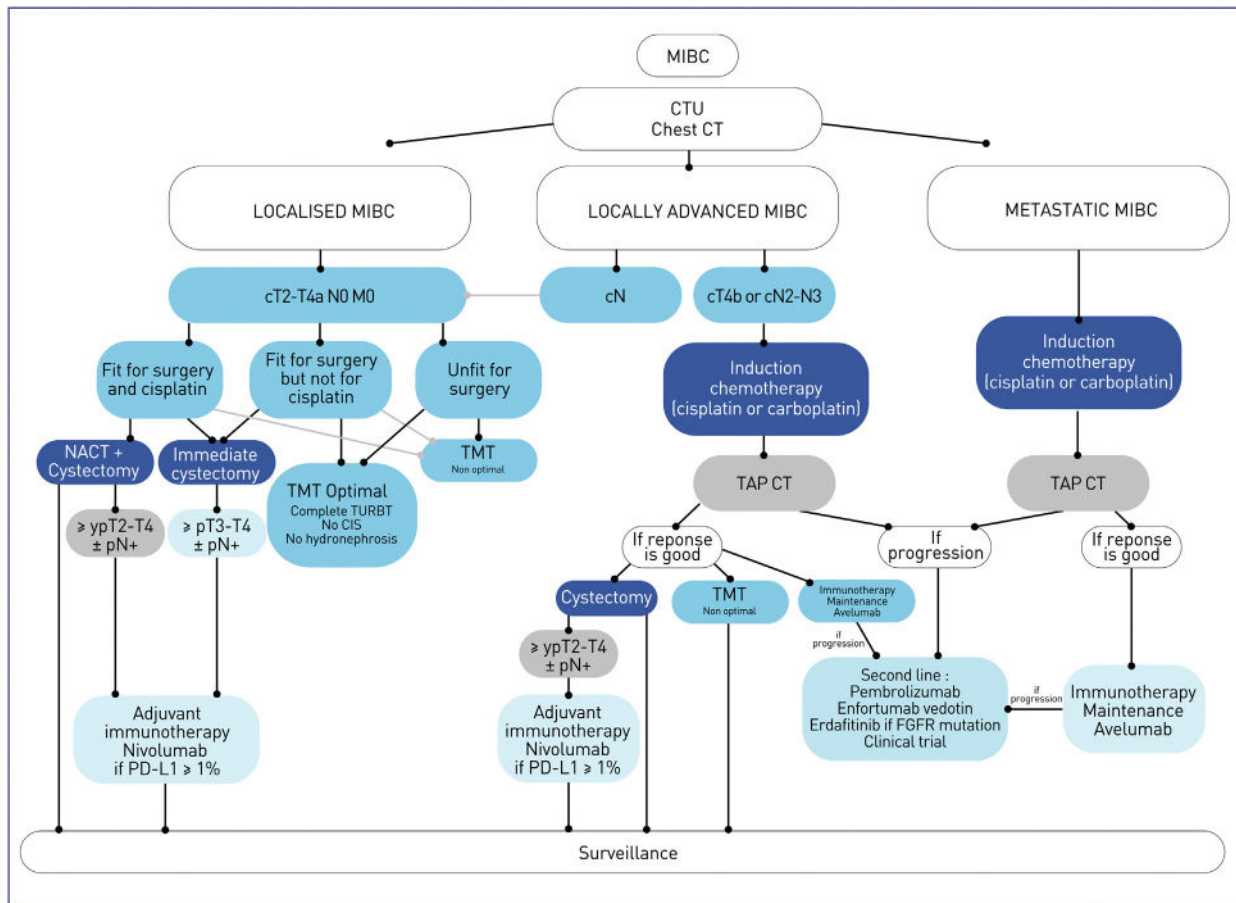


Figure 1. Algorithm for MIBC management.

spécificité se situe entre 68 et 100 % [7–10]. Le diagnostic repose sur des critères de forme et taille (petit axe > 8 mm dans le pelvis et > 10 mm en rétropéritonéal) [11].

- Le TDM thoracique est l'examen de référence pour la recherche de métastase pulmonaire [12].

Place de l'IRM vésicale dans l'évaluation locorégionale

- Comparée au scanner, l'IRM multiparamétrique de vessie a une excellente résolution en contraste, permettant d'identifier les différentes couches de la vessie.
- Le score VI-RADS (Vesical Imaging Reporting and Data System) est un score standardisé permettant d'estimer la probabilité d'infiltration du muscle vésical par la tumeur au moment du diagnostic [13]. Sa capacité de discrimination entre TVNIM et TVIM est très bonne (sensibilité 83 %, spécificité 90 %) avec une bonne concordance inter-observateurs (0,81–0,92) [14]. Le score VI-RADS permet également de distinguer les TVIM localisées des TVIM localement avancées \geq pT3 (sensibilité : 90,2 %, spécificité : 98,1 %) [15].
- En revanche, les résultats de l'IRM sont comparables à ceux de la TDM pour l'évaluation ganglionnaire avec des performances médiocres reposant uniquement sur la taille [16].

- La réalisation d'une IRM vésicale multiparamétrique avant résection est souhaitable pour le bilan de toute tumeur de vessie si les délais d'obtention de l'examen ne retardent pas la prise en charge du patient (niveau de preuve 4).

Place du TEP 18 FDG dans le bilan d'extension

- L'utilisation de la TEP 18 FDG dans le bilan d'extension des TVIM a probablement un intérêt clinique mais son rôle exact est toujours en évaluation [17]. Ainsi cet examen n'est pas recommandé dans le bilan d'extension systématique des TVIM.
- La sensibilité de la TEP pour la détection des ganglions avant cystectomie varie selon les méta-analyses de 52 % à 57 % alors que la spécificité est meilleure à 92 %. Ces résultats doivent être interprétés avec précautions tant les méthodologies des études sont différentes (la définition des ganglions positifs en imagerie, les protocoles d'imagerie utilisées et les stades des maladies étudiées) [18,19].
- En revanche, en présence de ganglions suspects au TDM, la TEP 18 FDG a une sensibilité élevée pour confirmer leur caractère pathologique [18].
- La TEP 18 FDG a une sensibilité de 82 % et une spécificité de 89 % pour la détection des métastases à distance [20].

Bilan d'imagerie en cas de symptômes spécifiques

La recherche de localisations secondaires osseuses ou cérébrales ne sont pas systématiques. Elle sera effectuée en cas de signes cliniques évocateurs par scintigraphie osseuse ou TDM cérébrale [21].

Traitement chirurgical : cystectomie

Indications et délais

- La cystectomie est le traitement chirurgical de référence des TVIM localisées.
- L'évaluation globale de l'état de santé du patient (état général, comorbidités, espérance de vie) est primordiale

Tableau de recommandation 1

Recommandations : bilan d'extension d'une TVIM	Grade
Faire un uro-TDM avec injection de produit de contraste iodé et temps tardif excrétoire couplé à un scanner thoracique.	Fort
Faire une IRM de vessie multiparamétrique avant résection si le délai ne retarde pas la prise en charge du patient.	Moyen

Traitement des TVIM non métastatiques

Le traitement standard des TVIM non métastatiques

Le traitement standard des patients présentant une TVIM cT2-T4aN0M0 repose sur la cystectomie, précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine lorsque c'est possible (Fig. 1).

Chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine

- Le traitement néoadjuvant a pour objectifs :
 - d'éradiquer les micro-métastases et éviter l'implantation de cellules tumorales circulantes au moment de la chirurgie,
 - de réduire la taille de la tumeur et faciliter le geste chirurgical,
 - de prolonger la survie du patient.
- La chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine est recommandée pour tous les patients en capacité de la recevoir (OMS 0-1, DFG \geq 60 mL/min, absence d'hypoacousie sévère, absence d'insuffisance cardiaque sévère, absence de neuropathie périphérique sévère).
- Plusieurs essais randomisés et méta-analyses ont montré un bénéfice en survie globale à 5 ans d'environ 8 % [22].
- La réponse pathologique complète ypT0N0 est un facteur pronostique majeur associé une amélioration de la survie globale de 65 % [23].
- Plusieurs protocoles de chimiothérapie sont utilisés. L'essai randomisé VESPER (GETUG/AFU V05) a comparé six cycles de MVAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin, cisplatine) dose dense à quatre cycles de gemcitabine – cisplatine en périopératoire et a montré un taux de contrôle local (réponse pathologique, downstaging, maladie limitée à la vessie) supérieur avec le MVACdd mais au prix d'effets indésirables plus fréquents [24]. L'analyse restreinte aux patients traités en situation néoadjuvante suggère une meilleure survie sans récidence avec l'utilisation du MVAC dose dense (niveau de preuve 2). L'analyse en survie globale n'est pas encore mature.
- Les données de la littérature ne permettent pas de trancher sur l'absence de bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients présentant un variant histologique minoritaire [25].

pour le choix du traitement initial et de la modalité de dérivation urinaire.

- L'existence de comorbidités est associée à une moins bonne survie après cystectomie [26].
- Le risque de complications postopératoires est lié à l'âge, aux comorbidités, aux antécédents de radiothérapie ou chirurgie pelvienne, au volume de cystectomie de l'opérateur et du centre et au type de dérivation urinaire [27,28].
- La cystectomie doit être programmée dans un délai < 3 mois après le diagnostic de TVIM. Une méta-analyse a montré qu'au-delà, il existait un effet dommageable sur la survie globale [29].
- En cas de chimiothérapie néoadjuvante, la chirurgie doit être réalisée dans les 10 à 12 semaines après la dernière cure de chimiothérapie [30,31].

Choix de la dérivation urinaire

- Le choix du mode de dérivation urinaire doit être pris en accord avec le patient correctement informé, en prenant en compte les critères carcinologiques, fonctionnels et personnels.
- L'urétérostomie cutanée trans-iléale de type Bricker et l'entérocystoplastie sont les dérivations urinaires à privilégier.
- L'entérocystoplastie peut être proposée chez l'homme comme chez la femme. L'âge n'est pas une contre-indication. Cependant, l'entérocystoplastie est peu réalisée après 80 ans, même dans les centres à haut volume [32].
- Les principales contre-indications à l'entérocystoplastie sont :
 - un envahissement de l'urètre (ou du col vésical chez la femme),
 - une altération des fonctions cognitives,
 - une pathologie inflammatoire de l'intestin,
 - un antécédent d'irradiation pelvienne,
 - une maladie rénale chronique avec DFG < 50 mL/min.
- En prévision d'une entérocystoplastie, il faut s'assurer que le patient est apte à effectuer des auto-sondages.
- L'iléon terminal est le segment d'intestin le plus souvent utilisé en raison de troubles métaboliques limités.
- Différents types de montage ont été décrits. Le principe général repose sur la confection d'un réservoir de bonne compliance par détubulisation de l'anse digestive.

- En cas d'entérocystoplastie la préservation nerveuse et génitale est associée à une amélioration de la continence, chez l'homme [33] et chez la femme [34].
- En cas de contre-indication à l'entérocystoplastie du fait d'un envahissement tumoral de l'urètre, une dérivation externe continente pourra être discutée, chez un patient capable de s'auto-sonder.
- L'urétérostomie cutanée bilatérale doit être évitée et réservée aux cystectomies palliatives ou lorsque l'état du patient ne permet pas un autre mode de dérivation.

Voie d'abord

- La cystectomie peut être réalisée par voie ouverte, par voie laparoscopique simple ou robot-assistée.
- Les résultats carcinologiques, la qualité de vie et le taux de complications sont identiques par voie robotique ou ouverte [35–37].
- La voie robotique est associée à une durée opératoire plus longue et à un coût opératoire plus élevé, mais une durée d'hospitalisation plus courte et des pertes sanguines moins importantes [29,38].
- L'expérience du chirurgien et du centre sont considérés comme les facteurs les plus importants pour les suites opératoires, indépendamment de la voie d'abord [39].

Curage ganglionnaire

- Au cours de la cystectomie, le curage ganglionnaire a un rôle diagnostique et thérapeutique [40].
- Un curage ganglionnaire pelvien étendu, incluant les régions obturatrices, iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitives distales en remontant jusqu'au croisement des urétéres, est recommandé au cours de la cystectomie [41].
- Un essai randomisé n'a pas montré de bénéfice carcinologique à remonter le curage jusqu'à la bifurcation aortique [42].

Préservation sexuelle

- Une évaluation de la fonction sexuelle des patients est recommandée afin de d'adapter la technique opératoire (IIEF-5 chez l'homme, FSFI chez la femme).
- En aucun cas la préservation de la sexualité ne doit compromettre la qualité carcinologique de la chirurgie.
- **Chez l'homme** : une cystoprostatectomie totale incluant l'exérèse de la prostate et des vésicules séminales est recommandée. Une préservation nerveuse peut être réalisée chez des patients bien sélectionnés (patients ayant une maladie localisée (cT2), à distance du col vésical, de la prostate ou de l'urètre prostatique, après évaluation prostatique par toucher rectal et dosage du PSA) [43].
- **Chez la femme** : une pelvectomie antérieure, emportant la vessie, l'utérus, les ovaires et la face antérieure du vagin, est recommandée. Une préservation nerveuse et génitale peut être réalisée chez des patientes bien sélectionnées (patientes ayant une tumeur localisée (cT2), à distance du col, du trigone ou de la face postérieure) [34]. La préservation peut inclure les bandelettes neurovasculaires, le vagin, l'utérus et les ovaires chez les femmes non ménopausées (sauf en cas de mutation BRCA1/2 ou de syndrome de Lynch). La préservation du vagin et de l'utérus permet de conserver un soutien

postérieur à la néo vessie et ainsi de diminuer le risque de rétention. Cela diminue également le risque de prolapsus.

Examens extemporanés

- L'examen des recoupes urétérales n'est pas recommandé systématiquement. Il est recommandé de le réaliser en cas d'hydronéphrose, de tumeur multifocale ou de CIS associé [44].
- Un examen extemporané de la recoupe urétrale (orientée, pour faciliter l'analyse anatomopathologique) est recommandé lorsqu'une entérocystoplastie est envisagée ou en cas de doute sur l'indication d'urétérectomie [45].
- La présence de tumeur non infiltrante au niveau de l'urètre, y compris le CIS, n'est pas une contre-indication absolue à la réalisation d'une entérocystoplastie, sous réserve que le patient accepte une surveillance endoscopique régulière [46].

Urètre

- Une urétérectomie est recommandée en cas d'atteinte de l'urètre prostatique chez l'homme par une tumeur infiltrante, en cas d'envahissement du col vésical ou de l'urètre chez la femme.
- L'urétérectomie peut être réalisée dans le même temps ou de manière différée [47].

Optimisation préopératoire et postopératoire

- L'inclusion de tous les patients dans un protocole de RAAC (Récupération Améliorée Après Chirurgie) est recommandée, suivant le protocole de l'Association Française d'Urologie [48].
- La RAAC a pour objectif d'améliorer l'état physique et psychologique des patients, de réduire le taux de complications post opératoires et de réduire la durée de séjour des patients [49].
- L'ensemble des mesures techniques recommandées sont détaillées dans le [Tableau 1](#).
- Un des éléments majeurs de la RAAC est la diminution des antalgiques opiacés afin de réduire l'ileus postopératoire [50].
- L'évaluation onco-gériatrique est recommandée pour les patients dont le score G8 est ≤ 14 [51].

Optimiser le traitement de la tumeur primitive : les traitements périopératoires

La chimiothérapie adjuvante

- La chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine est recommandée en l'absence de chimiothérapie néoadjuvante, notamment en cas de tumeur à haut risque de récurrence (pT3, T4 et/ou pN+) (niveau de preuve 2).
- Une méta-analyse récente sur données individuelles de 1183 patients rapporte que la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine permet un gain de survie globale de 6 % à 5 ans (niveau de preuve 2) [52].

L'immunothérapie adjuvante

- Trois essais de phase III randomisés contrôlés ont évalué la place d'un traitement adjuvant par inhibiteurs du check point immunitaire PD-1/PD-L1 à la cystectomie chez des patients ypT2-ypT4a ou ypN+ après CNA ou pT3-pT4a ou pN+ après cystectomie seule.

Tableau 1 Protocole de réhabilitation périopératoire pour une récupération améliorée après cystectomie (RAAC).

Critères RAAC	Spécificités pour les cystectomies
PRE-OPERATOIRE	
Information patients	Aide au sevrage tabagique Information sur les dérivations urinaires et le parcours de soins
Optimisation médicale et pré-habilitation	Équilibration des pathologies chroniques (HbA1c, BPCO, cardio-vasculaire) Kinésithérapie pour renforcement musculaire, préparation respiratoire et périnéale si entérocystoplastie. Prise en charge des besoins psycho-sociaux Traitement des anémies
Préparation nutritionnelle	Immunonutrition pré opératoire (Oral Impact) Bilan nutritionnel systématique (% perte de poids, IMC, albumine, calcul du Grade nutritionnel)
Préparation mécanique du côlon	Absence de préparation digestive
Durée du jeûne préopératoire	Liquides clairs jusqu'à 2 heures avant l'intervention
Charge glucidique préopératoire	50 g le matin 2h avant l'intervention
Thromboprophylaxie	Bas de contention
Prémédication	Absence de prémédication
PER-OPERATOIRE	
Chirurgie :	
Chirurgie mini-invasive	Équivalence carcinologique de la voie mini-invasive avec bénéfice sur les pertes sanguines
Drainage pelvien	Durée et critères de retrait non établis
Anesthésie :	
Prévention de l'hypothermie	Système de réchauffement actif
Optimisation de la volémie	En l'absence de transfusion peropératoire, apports liquidiens intraveineux peropératoires ≤ 5 mL/kg/h. Pas de diurèse peropératoire
Anesthésie locorégionale	Péridurale thoracique ou xylocaïne IV + bloc pariétal
Médicaments de l'anesthésie	Monitoring de la décurarisation
Prévention des nausées et vomissements post opératoires	Score d'APFEL et dexaméthasone à l'induction
Ventilation artificielle protectrice	Volume courant 6-8 mL/kg de poids idéal PEEP 6-8 cm d'eau
Thromboprophylaxie	Bas de contention
Antibioprophylaxie	Protocole SFAR-AFU
POST-OPERATOIRE	
Retrait précoce de la sonde nasogastrique	Retrait de la sonde naso-gastrique en post-opératoire immédiat ou en salle de réveil
Prévention de l'iléus	Chewing-gum ≥ 3 fois/jour à J1 jusqu'à la reprise du transit
Réalimentation précoce	Boisson sucrée ou nutriments liquides \leq J1
Drainage urinaire	Sondage urétéral : modalités et durée non établis Sondage urétral (néo-vessie) : durée non établie
Analgesie multimodale	≥ 2 molécules non morphiniques de classes différentes
Mobilisation précoce	Levée et mise au fauteuil à J1 Marche à J2
Thromboprophylaxie	Bas de contention, HBPM

- L'essai CheckMate 274 évaluant le Nivolumab vs Placebo a montré une amélioration de la survie spécifique dans le groupe expérimental (HR 0,70 CI 0,55–0,90 ; $p < 0,001$). Le sous-groupe de patients ayant une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ avait une meilleure survie spécifique (HR 0,55 CI 0,35–0,85 ; $p < 0,001$). Les données de survie globale sont attendues tout comme une AMM probablement restreinte aux patients ayant une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ [53].
- L'essai IMvigor010 évaluant, dans les mêmes conditions, l'atézolizumab n'a pas atteint son objectif principal en survie spécifique [54] alors que les résultats de l'essai AMBASSADOR avec le Pembrolizumab sont attendus.

La radiothérapie adjuvante

- Le risque de rechute locorégionale des TVIM est d'environ 43 %. La présence de critères de haut risque (pT3/T4 ou pN+ ou R1) sur l'analyse anatomopathologique est associée au risque de récurrence [55]. La place de la radiothérapie adjuvante pour diminuer ce risque de récurrence est en cours d'évaluation dans plusieurs essais cliniques [56,57].

avec précautions car ils sont issus d'une population de patients sélectionnés (niveau de preuve 2).

- Le TTM peut être proposé comme alternative chez un patient éligible à la chirurgie en cas de [17,62,66] (niveau de preuve 2) :
 - résection complète,
 - stade T2-T3 NO M0,
 - absence de CIS diffus,
 - absence d'hydronéphrose,
 - absence d'altération fonctionnelle majeure de la vessie (absence de pollakiurie, IPSS < 8),
 - chez un patient informé et compliant au suivi rigoureux prévu.
- Chez un patient récusé pour la chirurgie, les critères de sélection au TTM peuvent être élargis pour un traitement possiblement moins optimal.
- Le TTM associe une :
 - RTUV profonde et complète,
 - suivie d'une radiothérapie externe privilégiant les techniques d'IMRT et d'IGRT [66,67],

Tableau de recommandation 2

Recommandations : traitements périopératoires			Grade
Situation néoadjuvante	FIT	Chimiothérapie MVAC ou HD-MVAC	Fort
		ou GC	Moyen
	UNFIT	Pas de chimiothérapie néoadjuvante	Fort
Situation adjuvante (tumeur ypT2-T4 et/ou ypN+)	Exposé à une chimiothérapie néoadjuvante	Immunothérapie Nivolumab (si PD-L1 $\geq 1\%$)	Moyen
	Non exposé à une chimiothérapie néoadjuvante et FIT	Chimiothérapie MVAC ou HD-MVAC ou GC	Moyen
Situation adjuvante (tumeur pT3-T4 et/ou pN+)	FIT	MVAC ou GC	Moyen
	UNFIT	Immunothérapie Nivolumab (si PD-L1 $\geq 1\%$)	Moyen

Les stratégies possibles de préservation vésicale

Le traitement trimodal (TTM)

- Le TTM associant une RTUV suivie d'une radiochimiothérapie, est la seule alternative thérapeutique qui a des résultats comparables au traitement radical. À 5 ans, le taux de survie spécifique varie de 50 à 84 % et de 36 à 74 % pour la survie globale [58–63]. Le taux de cystectomie de rattrapage est d'environ 14 à 20 % selon les séries [58,64,65]. Ces résultats doivent être considérés

- et une chimiothérapie radio-sensibilisante concomitante (de potentialisation), à base de cisplatine, 5-fluorouracile et Mitomycine C [60,68–70].

- Un traitement par chimiothérapie néoadjuvante préalable à la TMT n'améliore pas la survie globale et spécifique à 5 ans et n'est donc pas recommandée de manière systématique [71]. Elle peut être proposée chez des patients sélectionnés [72].
- Le suivi post-TTM repose sur la cytologie urinaire, la cystoscopie, le scanner TAP, tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis annuel à vie.

- En cas de récurrence après TTM :
 - sur un mode non infiltrant : un traitement conservateur peut être proposé selon les mêmes modalités qu'une TVNIM d'emblée (résection ± instillations). CE mode de récurrence n'est pas associé au pronostic de la maladie ni à la toxicité du BCG [73] (niveau de preuve 4). Une cystectomie peut aussi être discutée,
 - sur un mode infiltrant : une cystectomie de rattrapage doit être proposée. La chirurgie de rattrapage n'est pas associée à un surrisque de complications péri opératoires, par contre la réalisation d'une dérivation orthotopique continente n'est pas recommandée en terrain irradié [63,74] (niveau de preuve 4).

La cystectomie partielle

- Environ 5–10 % des patients ayant une TVIM pourrait avoir accès à une cystectomie partielle.
- Les études rétrospectives ont rapporté des taux de récurrence de 39–67, de survie spécifique de 76–100 % et de survie globale à 5 ans allant de 57,2–70 % [75].
- Cette prise en charge peut être proposée en cas (niveau de preuve 4) :
 - d'un primo diagnostic d'une lésion,
 - unifocale,
 - située dans une portion mobile de la vessie à plus de 2 cm du col et du trigone,
 - de l'absence de CIS (biopsies randomisées de la vessie et de l'urètre conseillées),
 - de taille ≤ 4 cm,
 - de stade ≤ T3a,
 - d'une tumeur intra-diverticulaire [76],
 - d'un adénocarcinome de l'ouraue [77].
- Elle doit être associée à un curage ganglionnaire selon les mêmes modalités que lors d'une cystectomie totale [78].
- La voie d'abord peut-être ouverte ou mini-invasive [79,80].
- Une chimiothérapie néoadjuvante peut être réalisée avant une cystectomie partielle [81,82].

Traitement d'un patient ne pouvant pas recevoir un traitement optimal par chirurgie ou préservation vésicale

Dans ce contexte d'accès limité aux thérapies optimales (chirurgie ou TTM), l'objectif du traitement local sera de limiter la progression tumorale ainsi que l'apparition de symptômes. Le contrôle oncologique sera inférieur aux traitements recommandés

Radiothérapie seule

- Radiothérapie seule à visée curative (niveau de preuve 3) :
 - à une efficacité inférieure lorsqu'elle n'est pas associée à une chimiothérapie sensibilisante concomitante [60,70],
 - ne doit être discutée uniquement qu'en cas de contre-indication à la chirurgie radicale et de contre-indication à la chimiothérapie.

Traitement symptomatique

- Radiothérapie hémostatique à visée palliative (niveau de preuve 3) :
 - bonne efficacité initiale sur les symptômes, mais modeste dans le temps (médiane 3 à 6 mois) [83],
 - discutée en cas de contre-indication à l'anesthésie ou d'échec de l'hémostase endoscopique et en cas d'espérance de vie limitée.
- Les RTUV itératives peuvent être proposées chez les patients non éligibles à la cystectomie ou à un traitement trimodal, avec une espérance de vie courte (niveau de preuve 3).

Prise en charge des patients avec une maladie cT4b ou cN+ M0 (Fig. 1)

- Les patients avec une maladie localement avancée (envahissement des organes de voisinage ou atteinte ganglionnaire pelvienne cN+) sur le bilan d'évaluation initial, ont un pronostic plus réservé.

Tableau de recommandation 3

Recommandations : Traitement des TVIM localisées	Grade
Faire une cystectomie, précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine (traitement curatif de référence)	Fort
Faire la cystectomie par voie ouverte ou par voie coelioscopique simple ou robot-assistée	Fort
Faire un curage ganglionnaire pelvien étendu quelle que soit la voie d'abord au cours de la cystectomie	Fort
Favoriser la mise en place de protocoles de Récupération Améliorée Après Chirurgie	Fort
Demander une évaluation oncogériatrique en cas de TVIM chez un sujet de plus de 75 ans et/ou si score G8 ≤14.	Fort
Faire une évaluation de la fonction sexuelle chez l'homme et la femme et proposer une technique de préservation sexuelle et génitale chez les patients bien sélectionnés	Faible
Proposer un traitement conservateur trimodal associant RTUV complète, radiothérapie et chimiothérapie radio-sensibilisante en cas de tumeur de stade T2-T3, sans Cis, ni hydronéphrose.	Moyen

- En cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne unique (cN1), le traitement se rapproche du traitement standard par cystectomie, précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante si la patiente est éligible. Le traitement trimodal est une alternative [84].
- En cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne multiple (cN2) ou d'adénopathie remontant en regard de l'artère iliaque commune (cN3), ou d'envahissement pelvien (cT4b) le traitement repose sur une chimiothérapie première [84].
- La chimiothérapie première n'est pas une chimiothérapie néoadjuvante. La prise en charge post-chimiothérapie doit être discutée et cas par cas, en fonction de l'extension tumorale et de la réponse thérapeutique. En cas de réponse complète ou partielle, un traitement local par cystectomie + curage ou radio-chimiothérapie peut être proposé [85–87]. En cas de progression, le patient doit être traité comme une maladie métastatique [84].

Traitements des TVIM métastatiques (Fig. 1)

Traitements disponibles et les critères de sélection du traitement de première ligne

- Au stade métastatique, le choix thérapeutique va tenir compte des facteurs pronostiques que sont l'état général du patient et la présence ou non de métastases viscérales (score de Bajorin) [88] et la possibilité d'administrer du cisplatine.
- Le traitement de première intention repose sur une polychimiothérapie à base de cisplatine si le patient est en mesure de la recevoir (patient fit). Plusieurs protocoles sont utilisés. L'association gemcitabine–cisplatine a une efficacité comparable au MVAC (methotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine) dose dense avec une médiane de survie d'environ 14 mois, mais avec une toxicité moindre [89,90] (niveau de preuve 1). Six cycles de chimiothérapie constituent le standard même si un nombre réduit de cycles (jusqu'à quatre) est acceptable.
- Pour les patients considérés comme inéligibles (« unfit ») au cisplatine, le traitement recommandé est une chimiothérapie à base de carboplatine qui a une efficacité moindre [91,92] (niveau de preuve 2). Les critères de non-éligibilité au cisplatine ont été définis [93]. La combinaison de carboplatine et de gemcitabine est celle qui doit être préférée. Les patients en bon état général (PS 0-1) et une fonction rénale légèrement dégradée (clairance de la créatinine entre 50 et 60 ml/min) peuvent être éventuellement traités par du cisplatine en schéma fractionné. Cette alternative résulte d'une habitude acquise au cours du temps en l'absence de données robustes. Un essai randomisé récent incluant des patients avec une fonction rénale dégradée s'est arrêté prématurément en raison d'un excès de toxicité chez les patients traités par cisplatine fractionné. Le rôle du cisplatine fractionné n'a pas été clairement défini [94].
- Le pembrolizumab et l'atézolizumab peuvent être des alternatives en cas d'expression de PD-L1 chez les patients inéligibles au cisplatine bien que les essais randomisés n'aient pas démontré d'amélioration de la survie globale par rapport à la chimiothérapie [95–97]. Le pembrolizumab et l'atézolizumab ont été approuvés en Europe en première ligne chez les patients inéligibles au

cisplatine chez les patients qui expriment PD-L1 (niveau de preuve 2). Les combinaisons de chimiothérapies et d'immunothérapies ne sont pas plus efficaces que les chimiothérapies seules. Les immunothérapies en monothérapies ne sont pas plus efficaces que les chimiothérapies et ne doivent donc pas être utilisées chez ces patients.

- Dans l'essai JAVELIN Bladder 100, le traitement d'entretien par avélumab (anti-PD-L1) à débiter dans les dix semaines après le dernier cycle de chimiothérapie est associé à une amélioration de la survie globale par rapport aux soins de support chez les patients dont la maladie n'a pas progressé à l'issue des quatre à six cycles de chimiothérapie par cisplatine ou carboplatine. Le traitement par avélumab est donc recommandé à l'issue de la chimiothérapie (niveau de preuve 1). La médiane de survie passe de 14 à 21 mois avec l'avélumab. Le traitement par avélumab est poursuivi jusqu'à progression ou toxicité intolérable [98].
- Les patients ayant un état général très dégradé (PS 3 ou 4) n'ont aucun bénéfice à un traitement par chimiothérapie.

Le screening moléculaire FGFR

La recherche de mutation du gène *FGFR3* ou de fusion *FGFR2/FGFR3* permet d'orienter les patients vers un traitement ciblé par erdafitinib, un inhibiteur de tyrosine kinase pan FGFR. L'essai BLC2001 a mis en évidence un taux de réponse de 39 % parmi les 99 patients atteints de cancer urothélial et préalablement traités par sels de platine. Un test moléculaire sur tissu peut être proposé à tous les patients dès la confirmation du statut métastatique de la maladie (niveau de preuve 3) [99].

La stratégie de traitement de 2^e ligne

Immunothérapie

Le pembrolizumab (anti-PD-L1) est recommandé en deuxième ligne chez les patients en progression en cours ou à l'issue d'une chimiothérapie de première ligne par sels de platine avec un bénéfice en survie globale versus chimiothérapie (10,3 vs 7,4 mois) (niveau de preuve 1) [100].

Anticorps conjugués

L'enfortumab védotine est recommandé chez les patients en progression à l'issue d'une chimiothérapie par sels de platine et une immunothérapie d'entretien (i.e., avélumab) ou de seconde ligne (e.g., pembrolizumab), sans testing tissulaire préalable requis (niveau de preuve 1). L'étude EV-301 a démontré une amélioration de la survie globale (survie globale médiane, 12,9 mois contre 8,9 mois ; HR : 0,70), de survie sans progression et de taux de réponse chez les patients traités par enfortumab védotine par rapport à ceux traités par chimiothérapie (docetaxel, paclitaxel, vinflunine) [101].

Erdafitinib

L'erdafitinib est une alternative en accès compassionnel chez les patients métastatiques avec altération *FGFR2/3* avec un niveau de preuve plus faible que le pembrolizumab (patients prétraités par sels de platine) ou l'enfortumab védotine (patients prétraités par sels de platine et immunothérapie) (niveau de preuve 3). Un essai de

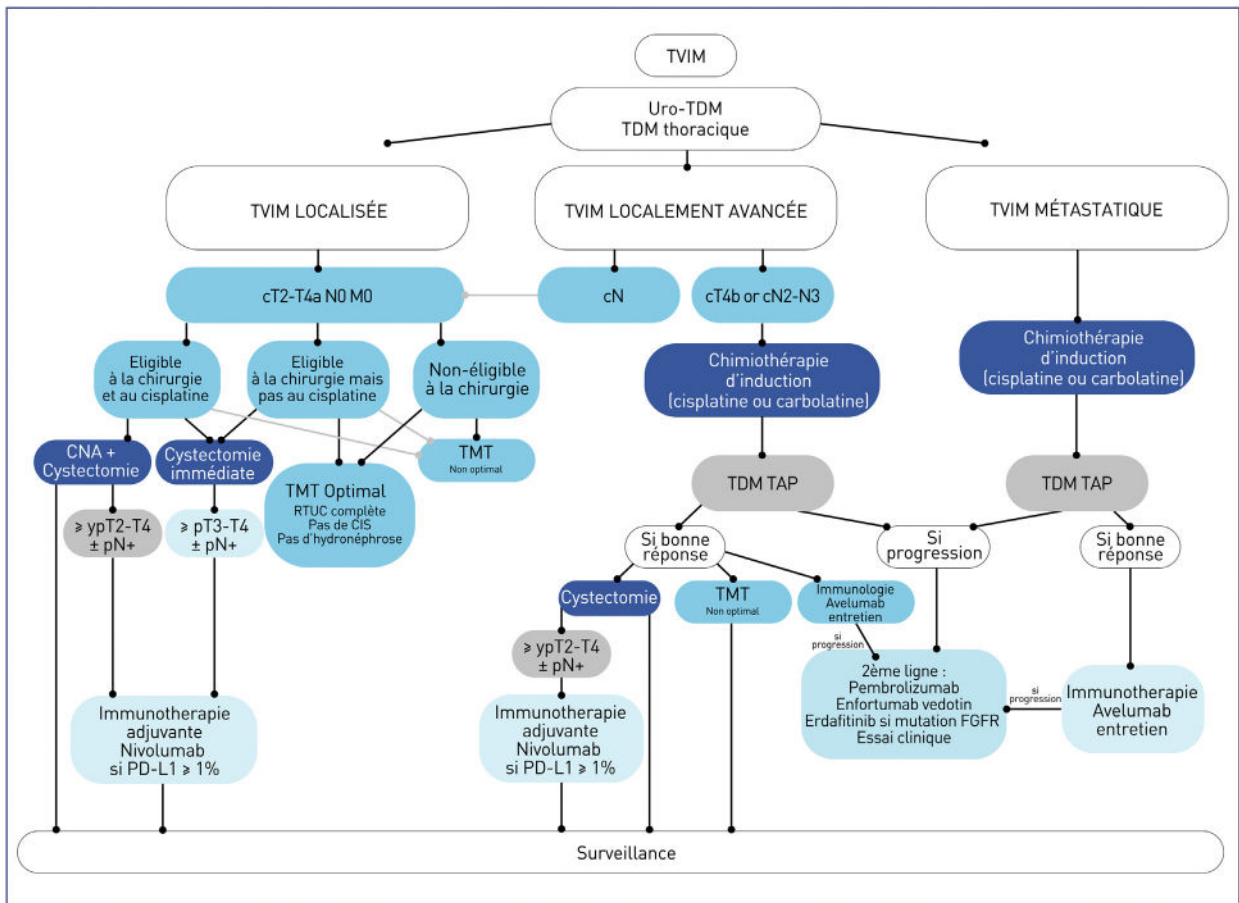


Figure 1. Algorithme de prise en charge des TVIM.

phase 3 est en cours pour préciser le rôle de l'erdafitinib en situation métastatique.

Chimiothérapie

La reprise de chimiothérapie par sels de platine est possible en deuxième ligne pour les patients ayant eu une bonne réponse au cisplatine en première ligne, avec un intervalle libre de plus de six mois [102] (niveau de preuve 4). Les chimiothérapies par vinflunine ou taxanes peuvent être

considérées en cas d'impossibilité d'administrer les autres options recommandées (niveau de preuve 4)

Essais cliniques

Le développement prometteur de nouvelles voies thérapeutiques avec les anti-FGFR et les thérapies immuno-conjuguées cytotoxiques (e.g., sacituzumab govitécan, disitamab vedotin) favorise l'inclusion des patients dans un essai thérapeutique.

Tableau de recommandation 4

Recommandations : Traitement des TVIM métastatiques		Grade
1^{ère} ligne de traitement		
Proposer une polychimiothérapie à base de cisplatine (GC ou MVACdd)		Fort
Proposer une chimiothérapie à base de carboplatine pour les patients inéligibles au cisplatine		Fort
Proposer un traitement d’entretien par avélumab aux patients dont la maladie n’a pas progressé à l’issue de la chimiothérapie par sels de platine		Fort
2^e ligne de traitement		
Proposer une immunothérapie par pembrolizumab chez les patients en progression en cours ou à l’issue d’une chimiothérapie de première ligne par sels de platine		Fort
Traitements ultérieurs		
Proposer au patient de participer à un essai clinique		Fort
Proposer une recherche d’altération <i>FGFR2/3</i> en vue d’utiliser un inhibiteur de FGFR chez les patients en progression après une chimiothérapie de première ligne par sels de platine		Moyen

Surveillance

- L’imagerie de référence dans la surveillance d’une TVIM est l’uro-TDM couplé au scanner thoracique [103,104].
- En cas de contre-indication à la réalisation de l’uro-TDM, l’uro-IRM couplée à un TDM thoracique sans injection représente une excellente alternative pour la surveillance [103,105].
- Compte tenu des faibles niveaux de preuve, la TEP-TDM au 18-FDG n’est pas recommandée pour la surveillance ni en cas de récurrence.
- La surveillance de la fonction rénale est indispensable quel que soit le mode de dérivation urinaire [106].
- En cas de préservation de l’urètre, il est recommandé de le surveiller par fibroscopie. La fréquence de la surveillance est à adapter à l’examen anatomo-pathologique de la pièce de cystectomie. La surveillance doit être plus fréquente en cas de facteur de risque de récurrence : envahissement du stroma prostatique, multifocalité, localisation cervicale et présence de CIS [103,107,108] (niveau de preuve 3).
- En cas de traitement conservateur, un suivi cystoscopique régulier est recommandé [103]. La fréquence du suivi doit être adaptée au stade initial de la maladie (Fig. 1).

Disclosure of interest

Yves Allory: Astellas, AstraZeneca, BMS, Ferring, Ipsen, Janssen-Cilag, MSD, Sanofi, vitaDx.
 François Audenet: Astellas, BMS, Ipsen, UroDiag, VitaDx.
 Priscilla Leon: AstraZeneca, Bouchara-Recordati, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck-Pfizer, Mylan, Pierre Fabre, Sanofi.
 Yohan Lorient: Astellas, AstraZeneca, Basilea, Bayer, BMS, Celsius, Exelixis, Ferring, Gilead, Incyte, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, Seattle Genetics, Taiho.
 Alexandra Masson-Lecomte: Astellas, BMS, Ferring, Ipsen, Janssen-Cilag, MSD.
 Yann Neuzillet: Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Bouchara-Recordati, Ferring, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck-Pfizer, MSD, Novartis.
 Mathieu Roumigué: Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Pfizer, Ferring, Janssen-Cilag, Pierre Fabre.
 Morgan Rouprêt: Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Ferring, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck-Pfizer, MSD.
 Thomas Seisen: Astellas, Ipsen, Janssen-Cilag.
 Olivier Traxer: Boston Scientific, Coloplast, IPG Medical, Quanta System.

Tableau de recommandation 5

Recommandations : Surveillance des TVIM			
		Examens recommandés	Fréquence
Après cystectomie	Si pT2	<ul style="list-style-type: none"> • TDM TAP • Biologie* 	<ul style="list-style-type: none"> • à 3 et 6 mois, • puis tous les 6 mois (pendant 2 ans) • puis tous les 12 mois (à vie)
	Si pT3-T4 et/ou pN+	<ul style="list-style-type: none"> • TDM TAP • Biologie* 	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les 3 à 6 mois (pendant 2 ans) • puis tous les 6 mois (pendant 5 ans) • puis tous les 12 mois (à vie)
	Si urètre en place	<ul style="list-style-type: none"> • Uréthroscopie 	<ul style="list-style-type: none"> • annuelle (pendant 5 ans)
Après traitement conservateur trimodal		<ul style="list-style-type: none"> • Cystoscopie • Cytologie urinaire • TDM TAP 	<ul style="list-style-type: none"> • tous les 3 mois (pendant 2 ans) • puis tous les 6 mois (jusqu’à 5 ans) • puis tous les 12 mois (à vie)

Evangelos Xylinas: Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Ferring, Ipsen, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer.

References

- [1] Husband JE, Olliff JF, Williams MP, Heron CW, Cherryman GR. Bladder cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology* 1989;173(2):435–40.
- [2] Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB, Carroll PR, Hricak H. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 1994;193(1):239–45.
- [3] Kim JK, Park SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004;231(3):725–31.
- [4] Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *Am J Roentgenol* 2003;180(4):1045–54.
- [5] Oz II, Altinbas NK, Serifoglu I, Oz EB, Yagci C. The role of computerized tomography in the assessment of perivesical invasion in bladder cancer. *Pol J Radiol* 2016;81:281–7.
- [6] Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 1, lower urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(6):1481–7.
- [7] Baltaci S, Resorlu B, Yagci C, Turkolmez K, Gogus C, Beduk Y. Computerized tomography for detecting perivesical infiltration and lymph node metastasis in invasive bladder carcinoma. *Urol Int* 2008;81(4):399–402.
- [8] Horn T, Zahel T, Adt N, Schmid SC, Heck MM, Thalgott MK, et al. Evaluation of computed tomography for lymph node staging in bladder cancer prior to radical cystectomy. *Urol Int* 2016;96(1):51–6.
- [9] Lodde M, Lacombe L, Friede J, Morin F, Saourine A, Fradet Y. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron-emission tomography with computed tomography for staging of urothelial carcinoma. *BJU Int* 2010;106(5):658–63.
- [10] Picchio M, Treiber U, Beer AJ, Metz S, Bössner P, van Randenborgh H, et al. Value of 11C-choline PET and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer: correlation with histopathologic findings. *J Nucl Med* 2006;47(6):938–44.
- [11] Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology* 1991;180(2):319–22.
- [12] Girvin F, Ko JP. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(4):1057–69.
- [13] Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol* 2018;74(3):294–306.
- [14] Woo S, Panebianco V, Narumi Y, Del Giudice F, Muglia VF, Takeuchi M, et al. Diagnostic performance of vesical imaging reporting and data system for the prediction of muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2020;3(3):306–15.
- [15] Del Giudice F, Leonardo C, Simone G, Pecoraro M, De Berardinis E, Cipollari S, et al. 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 Int* 2020;126(5):610–9.
- [16] Li Y, Diao F, Shi S, Li K, Zhu W, Wu S, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation of pelvic lymph node metastasis in bladder cancer. *Chin J Cancer* 2018;37(1):3.
- [17] Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort†: Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *Eur Urol* 2020;77(2):223–50.
- [18] Dason S, Wong NC, Donahue TF, Meier A, Zheng J, Mannelli L, et al. Utility of routine preoperative 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography in identifying pathological lymph node metastases at radical cystectomy. *J Urol* 2020;204(2):254–9.
- [19] Ha HK, Koo PJ, Kim SJ. Diagnostic accuracy of F-18 FDG PET/CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed bladder cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncology* 2018;95(1):31–8.
- [20] Lu YY, Chen JH, Liang JA, Wang HY, Lin CC, Lin WY, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81(9):2411–6.
- [21] Braendengen M, Winderen M, Fosså SD. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol* 1996;77(1):36–40.
- [22] Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis. *Oncologist* 2016;21(6):708–15.
- [23] Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Vavassori I, Barni S. Correlation of pathologic complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer treated with cystectomy: a meta-analysis. *Eur Urol* 2014;65(2):350–7.
- [24] Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Soulié M, Guy L, Laguerre B, et al. Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER trial secondary endpoints: chemotherapy toxicity and pathological responses. *Eur Urol* 2021;79(2):214–21.
- [25] Allory Y, Culine S, Krucker C, Harter V, Pfister C. Outcomes according to histological variants of urothelial carcinoma after neoadjuvant chemotherapy in the GETUG-AFU V05 VESPER trial. *J Clin Oncol* 2022;40(6 suppl):533.
- [26] Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol* 2003;169(1):105–9.
- [27] Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61(5):1039–47.
- [28] Nielsen ME, Mallin K, Weaver MA, Palis B, Stewart A, Winchester DP, et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int* 2014;114(1):46–55.
- [29] Russell B, Liedberg F, Khan MS, Nair R, Thurairaja R, Malde S, et al. A Systematic review and meta-analysis of delay in radical cystectomy and the effect on survival in bladder cancer patients. *Eur Urol Oncol* 2020;3(2):239–49.
- [30] Mmeje CO, Benson CR, Noguera-González GM, Jayaratna IS, Gao J, Siefker-Radtke AO, et al. Determining the optimal time for radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy. *BJU Int* 2018;122(1):89–98.
- [31] Boeri L, Soligo M, Frank I, Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson M, et al. Delaying radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer is

- associated with adverse survival outcomes. *Eur Urol Oncol* 2019;2(4):390–6.
- [32] Donat SM, Siegrist T, Cronin A, Savage C, Milowsky MI, Herr HW. Radical cystectomy in octogenarians-does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol* 2010;183(6):2171–7.
- [33] Jacobs BL, Daignault S, Lee CT, Hafez KS, Montgomery JS, Montie JE, et al. Prostate capsule sparing versus nerve sparing radical cystectomy for bladder cancer: results of a randomized, controlled trial. *J Urol* 2015;193(1):64–70.
- [34] Veskimäe E, Neuzillet Y, Rouanne M, MacLennan S, Lam TBL, Yuan Y, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int* 2017;120(1):12–24.
- [35] Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10139):2525–36.
- [36] Venkatramani V, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Predictors of recurrence, and progression-free and overall survival following open versus robotic radical cystectomy: analysis from the RAZOR trial with a 3-year follow-up. *J Urol* 2020;203(3):522–9.
- [37] Rai BP, Bondad J, Vasdev N, Adshead J, Lane T, Ahmed K, et al. Robot-assisted vs. open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *BJU Int* 2020;125(6):765–79.
- [38] Faraj K, Chang YHH, Neville MR, Blodgett G, Etzioni DA, Habermann EB, et al. Robotic vs. open cystectomy: How length-of-stay differences relate conditionally to age. *Urol Oncol* 2019;37(6) [354.e1-354.e8].
- [39] Wilson TG, Guru K, Rosen RC, Wiklund P, Annerstedt M, Bochner BH, et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2015;67(3):363–75.
- [40] Wang YC, Wu J, Dai B, Shen YJ, Ma CG, Ye DW, et al. Extended versus non-extended lymphadenectomy during radical cystectomy for patients with bladder cancer: a meta-analysis of the effect on long-term and short-term outcomes. *World J Surg Oncol* 2019;17(1):225.
- [41] Bruins HM, Veskimäe E, Hernández V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66(6):1065–77.
- [42] Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Rübber H, Albers P, Wolff JM, et al. Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective, randomized trial. *Eur Urol* 2019;75(4):604–11.
- [43] Saad M, Moschini M, Stabile A, Macek P, Lanz C, Prapotnich D, et al. Long-term functional and oncological outcomes of nerve-sparing and prostate capsule-sparing cystectomy: a single-centre experience. *BJU Int* 2020;125(2):253–9.
- [44] Masson-Lecomte A, Francois T, Vordos D, Cordonnier C, Allory Y, Desgrandchamps F, et al. Predictive factors for final pathologic ureteral sections on 700 radical cystectomy specimens: implications for intraoperative frozen section decision-making. *Urol Oncol* 2017;35(11) [659.e1-659.e6].
- [45] Laukhtina E, Rajwa P, Mori K, Moschini M, D'Andrea D, Abufaraj M, et al. Accuracy of frozen section analysis of urethral and ureteral margins during radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2021 [S2405-4569(21)00162-0].
- [46] Roth B, Furrer MA, Giannakis I, Vartolomei MD, Boxler S, Wuethrich PY, et al. Positive pre-cystectomy biopsies of the prostatic urethra or bladder neck do not necessarily preclude orthotopic bladder substitution. *J Urol* 2019;201(5):909–15.
- [47] Spiess PE, Kassouf W, Brown G, Highshaw R, Wang X, Do KA, et al. Immediate versus staged urethrectomy in patients at high risk of urethral recurrence: is there a benefit to either approach? *Urology* 2006;67(3):466–71.
- [48] Poinas G, Blache JL, Kassab-Chahmi D, Evrard PL, Artus PM, Alfonsi P, et al. [Short version of recommendations for enhanced recovery program (ERP) for cystectomy: Technical measures]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2019;29(2):63–75.
- [49] Karl A, Buchner A, Staehler M, Seitz M, Khoder W, et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J Urol* 2014;191(2):335–40.
- [50] Xu W, Daneshmand S, Bazargani ST, Cai J, Miranda G, Schuckman AK, et al. Postoperative pain management after radical cystectomy: comparing traditional versus enhanced recovery protocol pathway. *J Urol* 2015;194(5):1209–13.
- [51] Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. Williams BO, éditeur. *PLoS ONE* 2014;9(12):e115060.
- [52] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group. Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Eur Urol* 2022;81(1):50–61.
- [53] Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(22):2102–14.
- [54] Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, Albers P, Oudard S, Castellano D, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):525–37.
- [55] Sargos P, Baumann BC, Eapen L, Christodouleas J, Bahl A, Murthy V, et al. Risk factors for loco-regional recurrence after radical cystectomy of muscle-invasive bladder cancer: a systematic-review and framework for adjuvant radiotherapy. *Cancer Treat Rev* 2018;70:88–97.
- [56] Bayoumi Y, Heikal T, Darweish H. Survival benefit of adjuvant radiotherapy in stage III and IV bladder cancer: results of 170 patients. *Cancer Manag Res* 2014;6:459–65.
- [57] Zaghoul MS, Christodouleas JP, Smith A, Abdallah A, William H, Khaled HM, et al. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs. adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy: a randomized phase 2 trial. *JAMA Surg* 2018;153(1):e174591.
- [58] Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, Niemierko A, Drumm M, Heney NM, et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: an updated analysis of the Massachusetts general hospital experience. *Eur Urol* 2017;71(6):952–60.
- [59] Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28(33):4912–8.
- [60] James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366(16):1477–88.
- [61] Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, Bhindi B, Satkunasivam R, Athanasopoulos P, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy in the

- setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *J Clin Oncol* 2017;35(20):2299–305.
- [62] Ploussard G, Daneshmand S, Efsthathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66(1):120–37.
- [63] Ramani VAC, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol* 2010;57(6):1058–63.
- [64] Hall E, Hussain SA, Porta N, Lewis R, Crundwell M, Jenkins P, et al. Chemoradiotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: 10-yr Follow-up of the Phase 3 Randomised Controlled BC2001 Trial. *Eur Urol* 2022 [S0302-2838(22)02265-5].
- [65] Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3061–71.
- [66] Khalifa J, Supiot S, Pignot G, Hennequin C, Blanchard P, Pasquier D, et al. Recommendations for planning and delivery of radical radiotherapy for localized urothelial carcinoma of the bladder. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2021;161:95–114.
- [67] Whalley D, Caine H, McCloud P, Guo L, Kneebone A, Eade T. Promising results with image guided intensity modulated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiat Oncol Lond Engl* 2015;10:205.
- [68] Caffo O, Thompson C, De Santis M, Kragelj B, Hamstra DA, Azria D, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: a pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2016;121(2):193–8.
- [69] Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, Lee CT, Wu CL, Parker W, et al. Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil/cisplatin or once daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer: NRG/RTOG 0712 – a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2019;37(1):44–51.
- [70] Krause FS, Walter B, Ott OJ, Häberle L, Weiss C, Rödel C, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 2011;31(3):985–90.
- [71] Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kübler H, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2018;36(2):43–53.
- [72] Portner R, Bajaj A, Elumalai T, Huddart R, Murthy V, Nightingale H, et al. A practical approach to bladder preservation with hypofractionated radiotherapy for localised muscle-invasive bladder cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 2021;31:1–7.
- [73] Sanchez A, Wszolek MF, Niemierko A, Clayman RH, Drumm M, Rodríguez D, et al. Incidence, clinicopathological risk factors, management and outcomes of nonmuscle invasive recurrence after complete response to trimodality therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2018;199(2):407–15.
- [74] Pieretti A, Krasnow R, Drumm M, Gusev A, Dahl DM, McGovern F, et al. Complications and outcomes of salvage cystectomy after trimodality therapy. *J Urol* 2021;206(1):29–36.
- [75] Peak TC, Hemal A. Partial cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: a review of the literature. *Transl Androl Urol* 2020;9(6):2938–45.
- [76] Voskuilen CS, Seiler R, Rink M, Poyet C, Noon AP, Roghmann F, et al. Urothelial carcinoma in bladder diverticula: a multicenter analysis of characteristics and clinical outcomes. *Eur Urol Focus* 2020;6(6):1226–32.
- [77] Siefker-Radtke A. Urachal adenocarcinoma: a clinician's guide for treatment. *Semin Oncol* 2012;39(5):619–24.
- [78] Mistretta FA, Cyr SJ, Luzzago S, Mazzone E, Knipper S, Palumbo C, et al. Partial cystectomy with pelvic lymph node dissection for patients with nonmetastatic stage pT2-t3 urothelial carcinoma of urinary bladder: temporal trends and survival outcomes. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18(2) [129-137.e3].
- [79] Golombos DM, O'Malley P, Lewicki P, Stone BV, Scherr DS. Robot-assisted partial cystectomy: perioperative outcomes and early oncological efficacy. *BJU Int* 2017;119(1):128–34.
- [80] Owyong M, Koru-Sengul T, Miao F, Razdan S, Moore KJ, Alameddine M, et al. Impact of surgical technique on surgical margin status following partial cystectomy. *Urol Oncol* 2019;37(12):870–6.
- [81] Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1298–301.
- [82] Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, Schnetzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003;97(7):1644–52.
- [83] Lacarrière E, Smaali C, Benyoucef A, Pfister C, Grise P. The efficacy of hemostatic radiotherapy for bladder cancer-related hematuria in patients unfit for surgery. *Int Braz J Urol* 2013;39(6):808–16.
- [84] National Comprehensive Cancer Network. Bladder Cancer (Version 2.2022) [Internet]. NCCN Guidelines; 2022 [cité 27 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>.
- [85] Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Chemotherapy versus chemoradiation for node-positive bladder cancer: practice patterns and outcomes from the national cancer data base. *Bladder Cancer Amst Neth* 2017;3(4):283–91.
- [86] Hermans TJN, Fransen van de Putte EE, Horenblas S, Meijer RP, Boormans JL, Aben KKH, et al. Pathological downstaging and survival after induction chemotherapy and radical cystectomy for clinically node-positive bladder cancer-Results of a nationwide population-based study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2016;69:1–8.
- [87] Al-Alao O, Mueller-Leonhard C, Kim SP, Amin A, Tucci C, Kott O, et al. Clinically node-positive (cN+) urothelial carcinoma of the bladder treated with chemotherapy and radical cystectomy: Clinical outcomes and development of a post-operative risk stratification model. *Urol Oncol* 2020;38(3) [76.e19-76.e28].
- [88] Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3173–81.
- [89] von der Maase H, Sengeløv L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *JCO* 2005;23(21):4602–8.
- [90] Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fosså SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2006;42(1):50–4.
- [91] Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, Bellmunt J, Roth BJ, Petrioli R, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23(2):406–10.
- [92] Bamias A, Tzannis K, Harshman LC, Crabb SJ, Wong YN, Kumar Pal S, et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). *Ann Oncol* 2019;30(11):1841.

- [93] Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2432–8.
- [94] Mourey L, Flechon A, Tosi D, Abadie Lacourtoisie S, Joly F, Guillot A, et al. Vefora, GETUG-AFU V06 study: Randomized multicenter phase II/III trial of fractionated cisplatin (CI)/gemcitabine (G) or carboplatin (CA)/g in patients (pts) with advanced urothelial cancer (UC) with impaired renal function (IRF)—Results of a planned interim analysis. *J Clin Oncol* 2020;38(6_suppl):461.
- [95] Galsky MD, Arija JÁA, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2020;395(10236):1547–57.
- [96] Powles T, van der Heijden MS, Castellano D, Galsky MD, Loriot Y, Petrylak DP, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1574–88.
- [97] Powles T, Csósz T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SYS, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(7):931–45.
- [98] Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383(13):1218–30.
- [99] Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(4):338–48.
- [100] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–26.
- [101] Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(12):1125–35.
- [102] Edeline J, Loriot Y, Culine S, Massard C, Albigès L, Bleissius A, et al., Accelerated MVAC. chemotherapy in patients with advanced bladder cancer previously treated with a platinum-gemcitabine regimen. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2012;48(8):1141–6.
- [103] Colin P, Neuzillet Y, Pignot G, Rouprêt M, Comperat E, Larré S, et al. Surveillance des carcinomes urothéliaux : revue du Comité de cancérologie de l’Association française d’urologie. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Societe Fr Urol* 2015;25(10):616–24.
- [104] Carando R, Shariat SF, Moschini M, D’Andrea D. Ureteral and urethral recurrence after radical cystectomy: a systematic review. *Curr Opin Urol* 2020;30(3):441–8.
- [105] Rouvière O, Cornelis F, Brunelle S, Roy C, André M, Bellin MF, et al. Imaging protocols for renal multiparametric MRI and MR urography: results of a consensus conference from the French Society of Genitourinary Imaging. *Eur Radiol* 2020;30(4):2103–14.
- [106] Eisenberg MS, Thompson RH, Frank I, Kim SP, Cotter KJ, Tollefson MK, et al. Long-term renal function outcomes after radical cystectomy. *J Urol* 2014;191(3):619–25.
- [107] Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Cheville JC, Thapa P, Frank I. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol* 2011;60(6):1266–72.
- [108] Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Kübler H, Stenzl A, et al. Urethral recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2018;36(2):54–9.