



Thèse

2021

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

## Implication pronostique d'une sous-classification histopathologique du carcinome urothélial de la vessie envahissant la sous-muqueuse

---

Grobet-Jeandin, Elisabeth

### How to cite

GROBET-JEANDIN, Elisabeth. Implication pronostique d'une sous-classification histopathologique du carcinome urothélial de la vessie envahissant la sous-muqueuse. Doctoral Thesis, 2021. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:157691

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:157691>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:157691](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:157691)

Section de médecine clinique  
Département de Chirurgie  
Service d'Urologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Christophe ISELIN

---

# " IMPLICATION PRONOSTIQUE D'UNE SOUS-CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE DU CARCINOME UROTHELIAL DE LA VESSIE ENVAHISSANT LA SOUS-MUQUEUSE "

Thèse  
présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine  
par

**Elisabeth Angélique Madeleine Renée GROBET-JEANDIN**  
Nom de jeune fille : JEANDIN  
de  
Thônex (GE)

Thèse n° 11089

Genève  
2021

## Table des matières

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Résumé de thèse .....                                                                                         | 3  |
| 2. Introduction .....                                                                                            | 4  |
| 3. Carcinome urothélial de la vessie.....                                                                        | 5  |
| a. Épidémiologie et étiologie.....                                                                               | 5  |
| b. Classification et histopathologie .....                                                                       | 6  |
| c. Diagnostic.....                                                                                               | 9  |
| 4. Prise en charge des tumeurs vésicales non musculo-invasives .....                                             | 12 |
| a. Évaluation du risque de récurrence et de progression.....                                                     | 12 |
| b. Traitements médicaux et chirurgicaux.....                                                                     | 15 |
| c. Suivi oncologique .....                                                                                       | 18 |
| 5. Etude « Substaging of pT1 urothelial bladder carcinoma predicts tumor progression and overall survival» ..... | 21 |
| 6. Discussion .....                                                                                              | 28 |
| a. Sous-classification anatomique T1a, T1b, T1c.....                                                             | 28 |
| b. Sous-classification micrométrique T1m, T1e.....                                                               | 30 |
| c. Perspectives et avenir .....                                                                                  | 32 |
| 7. Conclusion.....                                                                                               | 35 |
| 8. Bibliographie .....                                                                                           | 36 |

## **1. Résumé de thèse**

Le pronostic du carcinome urothélial de la vessie dépend principalement de son stade anatomo-pathologique. Concernant les tumeurs de stade T1 envahissant le tissu conjonctif sous-muqueux, leur potentiel invasif hétérogène rend complexe la prise en charge qui peut aller d'un traitement conservateur (résection endoscopique, instillations intra-vésicales) à une chirurgie invasive et potentiellement morbide (cystectomie radicale). Dans ce contexte, une sous-classification histopathologique basée sur l'envahissement de la musculaire muqueuse a fait preuve d'une valeur pronostique significative. Alors que les tumeurs n'atteignant pas la musculaire muqueuse (T1a) ont un faible potentiel invasif accordant aux patients une meilleure survie, les cellules atteignant la musculaire muqueuse (T1b) ou la dépassant (T1c) semblent être intrinsèquement plus agressives avec un plus haut risque de progression et une survie globale diminuée. Ainsi, la prise en charge des patients atteints de tumeur vésicale de stade T1 peut être personnalisée et améliorée à l'aide de cette sous-classification histopathologique.



## 2. Introduction

Le carcinome urothélial de la vessie est une maladie fréquente dans notre monde occidental <sup>1</sup>. Son pronostic varie considérablement selon le stade anatomo-pathologique. Alors que les tumeurs touchant uniquement la muqueuse vésicale (stade Ta) ne progressent que rarement en profondeur, les tumeurs musculo-invasives (stade T2) ont quant à elles un potentiel invasif et métastatique considérable. Le carcinome urothélial vésical de stade T1 atteignant le tissu conjonctif sous-muqueux représente un intermédiaire entre ces deux groupes tumoraux, avec un pronostic oncologique très hétérogène <sup>2</sup>.

Les tumeurs vésicales musculo-invasives nécessitent un traitement agressif par cystectomie radicale afin de freiner l'évolution de la maladie localement ou vers d'autres organes. Pour le stade T1, le traitement de choix est en général conservateur et consiste en une résection endoscopique de vessie, associée ou non à des instillations intra-vésicales de chimiothérapie ou d'immunothérapie. Toutefois, certaines tumeurs T1 ont un haut potentiel invasif et bénéficieraient ainsi d'un traitement radical précoce <sup>3</sup>. Par ailleurs, près de 20% des tumeurs vésicales classées T1 lors de la résection endoscopique de vessie sont en réalité des tumeurs de stade T2, générant par conséquent un risque non négligeable de sous-traitement <sup>4</sup>.

La prise en charge des tumeurs vésicales de stade T1 demeure ainsi un dilemme thérapeutique pour l'urologue <sup>5</sup>, et la nécessité de meilleurs outils pronostics paraît évidente afin d'une part d'orienter le traitement vers une cystectomie précoce pour les patients à haut risque de progression, et d'autre part minimiser la probabilité d'un sur-traitement avec une chirurgie potentiellement morbide chez les autres <sup>6</sup>.

Parmi ces outils pronostics, une sous-classification histopathologique basée sur l'atteinte de la musculaire muqueuse dans le tissu conjonctif sous-muqueux a fait ses preuves en termes de prédiction de récurrence tumorale, de progression oncologique et de survie globale <sup>7 8</sup>. Sa reproductibilité et sa fiabilité font toutefois encore l'objet de débats parmi certains urologues et pathologues. Le but de ce travail a donc été d'explorer la capacité de cette sous-classification à prédire le comportement des tumeurs vésicales de stade T1, afin d'optimiser la prise en charge des patients concernés.

### 3. Carcinome urothélial de la vessie

#### a. Épidémiologie et étiologie

Le carcinome urothélial de la vessie est le deuxième cancer le plus fréquent du tractus génito-urinaire, neuvième le plus couramment diagnostiqué dans le monde tous sexes confondus <sup>9</sup>. Il représente 7% des cancers chez l'homme contre 2% chez la femme <sup>10</sup>. En Suisse, son incidence est de 1268 nouveaux cas par année dont 75 % sont des hommes. Le carcinome urothélial vésical est responsable de 566 décès par année, représentant ainsi 3% des décès dus au cancer annuellement en Suisse <sup>11</sup>.

L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans. Lors du diagnostic, 75% des patients présentent une tumeur de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) avec un risque de récurrence et de progression non négligeable. Dans 25% des cas, il s'agit d'une tumeur vésicale envahissant le muscle (TVIM), avec parfois également une atteinte des ganglions lymphatiques ou d'autres organes à distance<sup>10</sup>.

Parmi les facteurs de risque identifiés, l'intoxication tabagique est le plus important et est responsable de 50% des tumeurs vésicales avec un risque relatif de 3 pour les fumeurs actifs <sup>12</sup>. La fumée du tabac contient en effet des amines aromatiques et des hydrocarbures aromatiques polycycliques qui sont excrétées par voie rénale et ont ainsi un potentiel carcinogène sur l'ensemble des voies urinaires. Ce risque est moindre mais néanmoins présent chez les tabagiques sevrés ou passifs, avec une relation liée à la durée d'exposition et dose-dépendante<sup>13</sup>.

L'exposition professionnelle aux amines aromatiques, hydrocarbures aromatiques polycycliques et nitrosamines représente le second facteur de risque de cancer vésical <sup>14</sup>. Environ 20% des cas de carcinome urothélial seraient en effet liés à une telle exposition <sup>15</sup>. Les métiers à risque sont notamment ceux liés à la fabrication ou l'usage de colorants (e.a. peinture, encres, cuirs, textiles, teintures), à l'utilisation de plastique ou de caoutchouc, à la construction et au ramonage (e.a. câbles, fonte, acier, aluminium, asphaltage, chaudières, charbon), et à la production de certains médicaments ou pesticides.

Certains antécédents médicaux ont également été associés à un risque augmenté de cancer de vessie. À titre d'exemple, une infection chronique parasitaire par la schistosomiase a été associée au développement de tumeurs vésicales épidermoïdes dans les régions endémiques d'Afrique <sup>16</sup>. Par ailleurs, l'exposition à des radiations ionisantes favorise également la survenue de tumeurs

vésicales. Dans une cohorte de patients traités par radiothérapie et/ou prostatectomie radicale pour un cancer de prostate, les patients exposés à la radiothérapie étaient 1.7 fois plus susceptibles de développer un cancer de vessie comparés à ceux traités par chirurgie seule <sup>17</sup>.

Dans l'essor des nouvelles technologies, les composantes génétiques à l'origine du cancer de vessie font l'objet de nombreuses recherches. Le risque de carcinome urothélial est deux fois plus élevé chez des parents du premier degré <sup>15</sup>. À ce jour, l'influence d'une prédisposition génétique au cancer de vessie semble plutôt liée à l'impact d'autres facteurs de risque (*p.e.* altérations génétiques provoquées par l'intoxication tabagique). De futurs essais cliniques permettront sans doute de préciser les anomalies génétiques carcinogènes à l'origine des tumeurs vésicales.

## **b. Classification et histopathologie**

Les tumeurs vésicales se distinguent en deux groupes : celles épargnant le muscle vésical communément appelé *detrusor* (TVNIM) et celles qui atteignent le muscle *detrusor* (TVIM). Elles sont réparties selon la classification TNM (*Tumour, Node, Metastasis*) <sup>18</sup> mise à jour en 2017 et qui se résume dans le Tableau 1.

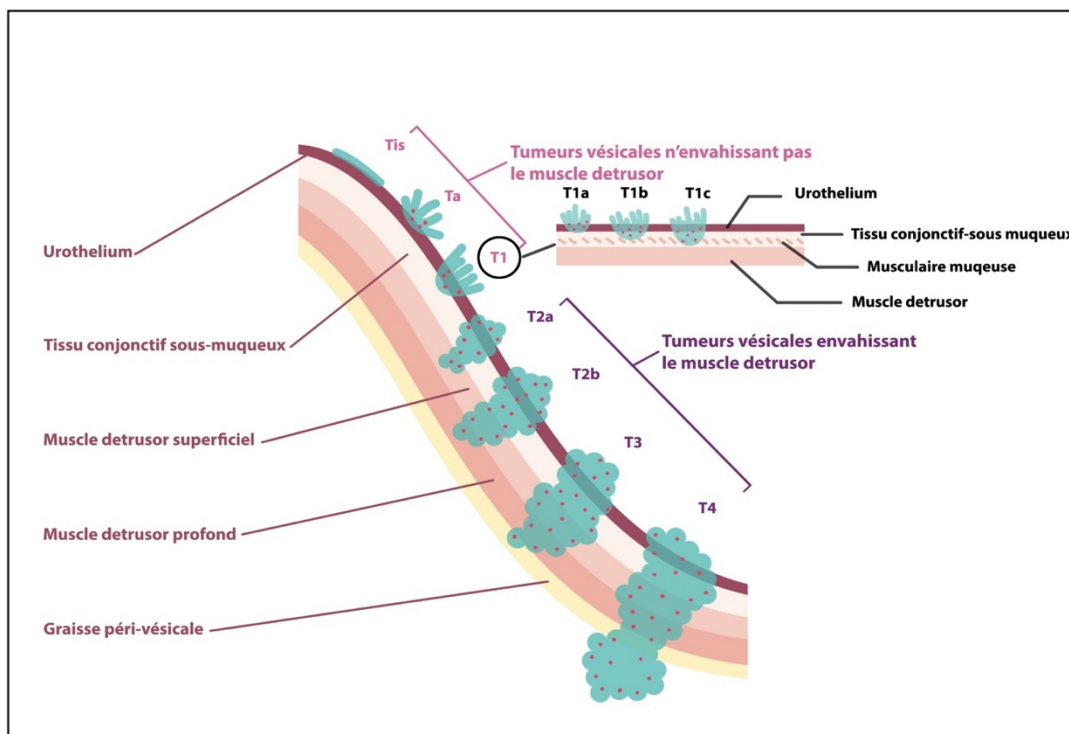
Parmi les TVNIM, les tumeurs de stade T1 ont un potentiel invasif et évolutif très hétérogène, variant notamment selon la profondeur d'invasion du tissu conjonctif sous-muqueux. Plusieurs études ont tenté de mieux définir ce groupe de tumeurs en proposant des sous-classifications histopathologiques du stade T1.

L'atteinte de la musculaire muqueuse, fine couche de fibres musculaires lisses au sein du tissu conjonctif sous-épithélial, s'est montrée hautement prédictive du comportement du cancer de vessie stade T1 <sup>19</sup>. Ainsi, une sous-classification histopathologique basée sur son envahissement par les cellules tumorales donne lieu à trois catégories (voir Figure 1, Figure 2) :

- **T1a** : tumeur n'envahissant pas la musculaire muqueuse
- **T1b** : tumeur atteignant la musculaire muqueuse
- **T1c** : tumeur dépassant la musculaire muqueuse

| T - Tumeur primaire                  |                                                                                                                                           |       |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| TX                                   | Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte tumorale                                                                              | TVNIM |
| T0                                   | Absence d'évidence de tumeur primaire                                                                                                     |       |
| Ta                                   | Carcinome papillaire non-invasif                                                                                                          |       |
| Tis                                  | Tumeur plane de haut grade sans infiltration - Carcinome <i>in situ</i>                                                                   |       |
| T1                                   | Tumeur papillaire infiltrant le tissu conjonctif sous-épithélial                                                                          |       |
| T2                                   | Tumeur envahissant la musculature                                                                                                         | TVIM  |
| T2a                                  | Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne)                                                                          |       |
| T2b                                  | Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)                                                                               |       |
| T3                                   | Tumeur envahissant le tissu péri-vésical                                                                                                  |       |
| T3a                                  | Atteinte microscopique                                                                                                                    |       |
| T3b                                  | Atteinte macroscopique                                                                                                                    |       |
| T4                                   | Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes: prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi abdominale ou pelvienne |       |
| T4a                                  | Tumeur envahissant la prostate, les vésicules séminales, le vagin ou l'utérus                                                             |       |
| T4b                                  | Tumeur envahissant la paroi pelvienne ou abdominale                                                                                       |       |
| N - Ganglions lymphatiques régionaux |                                                                                                                                           |       |
| NX                                   | Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte ganglionnaire                                                                         |       |
| N0                                   | Absence de métastase ganglionnaire régionale                                                                                              |       |
| N1                                   | Atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien                                                                                           |       |
| N2                                   | Atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens                                                                                     |       |
| N3                                   | Atteinte d'un ou plusieurs ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s)                                                              |       |
| M - Métastases à distance            |                                                                                                                                           |       |
| M0                                   | Absence de métastase à distance                                                                                                           |       |
| M1a                                  | Atteinte de ganglions lymphatiques non-régionaux                                                                                          |       |
| M1b                                  | Autres métastases à distances                                                                                                             |       |

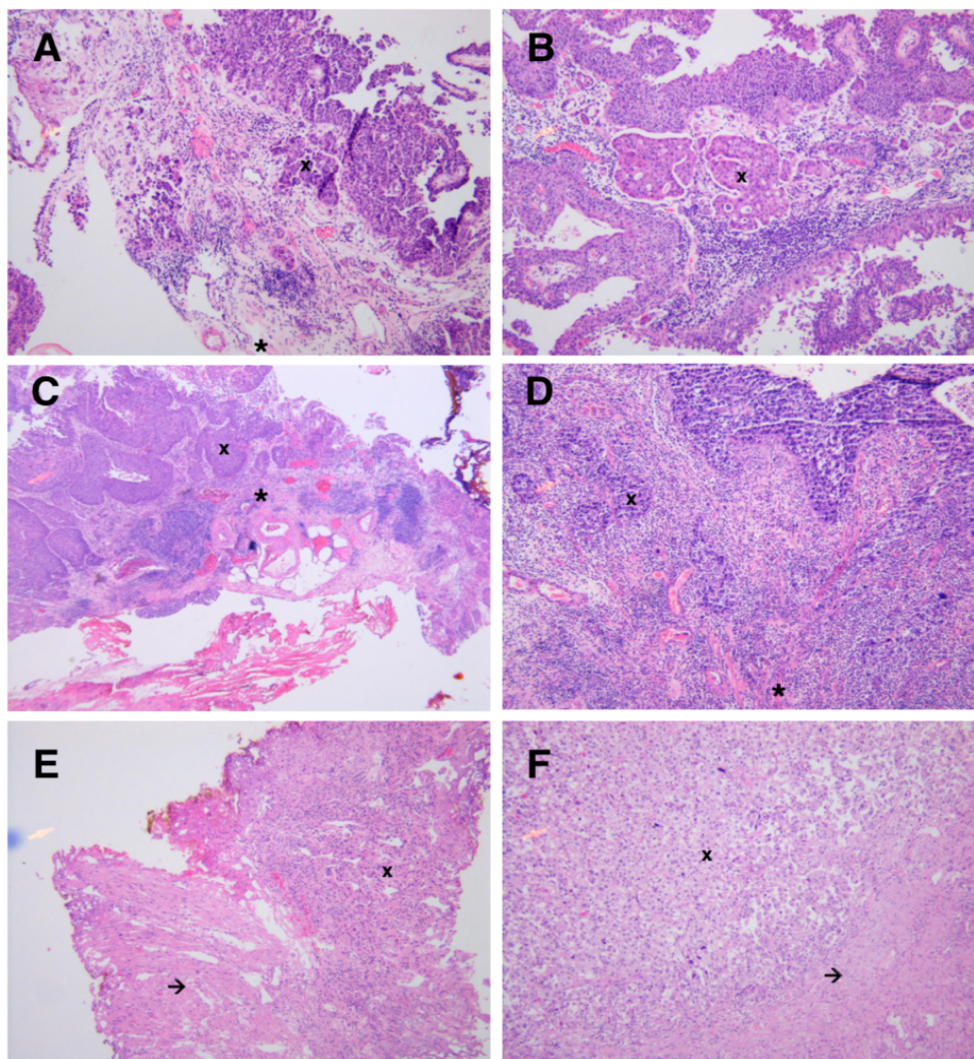
**Tableau 1 : Classification TNM 2017 du cancer de la vessie**



**Figure 1 : Classification TNM 2017 et sous-classification histopathologique T1a/b/c** (© Pierre Jeandin)

Cette sous-classification histopathologique ne fait à ce jour pas l'unanimité dans la pratique courante des urologues et des pathologues, étant considérée à tort par certains comme peu reproductible et d'une fiabilité discutable. Toutefois, dans les établissements dotés d'équipes d'uro-pathologues formées et dédiées, près de 90% des coupes histologiques de TVNIM ont pu être classées sur la base de l'invasion de la musculaire muqueuse <sup>20</sup>.

Notons qu'il existe également une sous-classification micrométrique basée sur la profondeur d'invasion du tissu conjonctif distinguant les tumeurs T1m dites « micro-invasives » (*i.e.*  $\leq 0.5\text{mm}$ ) des tumeurs T1e dites « extensives-invasives » (*i.e.*  $> 0.5\text{mm}$ ) <sup>21</sup>.



**Figure 2 : Coupes histologiques Hématoxyline-Eosine illustrant une tumeur de vessie de stade pT1a (A-B), pT1b (C-D) et pT1c (E-F).**

Agrandissement x40 (colonne de gauche) et x100 (colonne de droite)  
 \* musculaire muqueuse; x carcinome urothélial; → muscle *detrusor*.

Le grade tumoral est également un facteur pronostique important dans les TVNIM. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a établi trois différents grades tumoraux en 1973, avec une mise à jour en 2004 puis en 2016 qui est désormais utilisée de routine dans la pratique clinique. Les différents grades du carcinome urothélial de la vessie sont résumés dans le Tableau 2.

| Grades selon l'OMS 1973      |                                                           |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Grade 1                      | Bien différencié                                          |
| Grade 2                      | Modérément différencié                                    |
| Grade 3                      | Peu différencié                                           |
| Grades selon l'OMS 2004/2016 |                                                           |
| PUNLMP                       | Néoplasie urothéliale papillaire à faible potentiel malin |
| Low-grade                    | Carcinome urothélial papillaire de bas grade              |
| High-grade                   | Carcinome urothélial papillaire de haut grade             |

**Tableau 2 : Grades histologiques du carcinome urothélial selon l'OMS**

Parmi les TVNIM, on trouve également un sous-type histologique nommé carcinome *in situ* (CIS). Il s'agit d'une forme de carcinome urothélial non invasif, relativement plane, toujours de haut grade, qui peut être confondue avec des plages inflammatoires à la cystoscopie et qui peut donc être sous-diagnostiquée en l'absence de biopsie dirigée. La plupart du temps, il est multifocal et peut être associé à des lésions classiques de carcinome urothélial.

Le carcinome urothélial représente plus de 90% des cas de tumeurs vésicales. Toutefois, d'autres variants histologiques ont été identifiés par l'OMS. Parmi ceux-ci, on trouve notamment le carcinome urothélial avec différenciation squameuse et/ou glandulaire ou trophoblastique, le carcinome urothélial micropapillaire, le carcinome urothélial en nids, le carcinome urothélial microcystique, le carcinome plasmocytoïde, à cellules géantes, à cellules en bague à chaton, le carcinome de type lymphoépithéliome, et le carcinome urothélial sarcomatoïde ou carcinome à petites cellules <sup>22</sup>.

### **c. Diagnostic**

L'anamnèse doit rechercher les potentiels facteurs de risque et les symptômes du carcinome urothélial. Au stade localisé, le cancer de vessie est relativement pauci-symptomatique voire totalement asymptomatique. Sa traduction clinique la plus fréquente, mais pas obligatoire, est une hématurie macroscopique. Il peut également être décelé sous forme d'hématurie microscopique, ou éventuellement provoquer des troubles mictionnels irritatifs (e.a. pollakiurie, urgenturie,

brûlures mictionnelles, sensation de faux besoins, incontinence urinaire). Dans les stades localement avancés et/ou métastatiques, on peut également trouver des symptômes systémiques tels qu'une asthénie, une perte de poids et/ou d'appétit, voir une dyspnée.

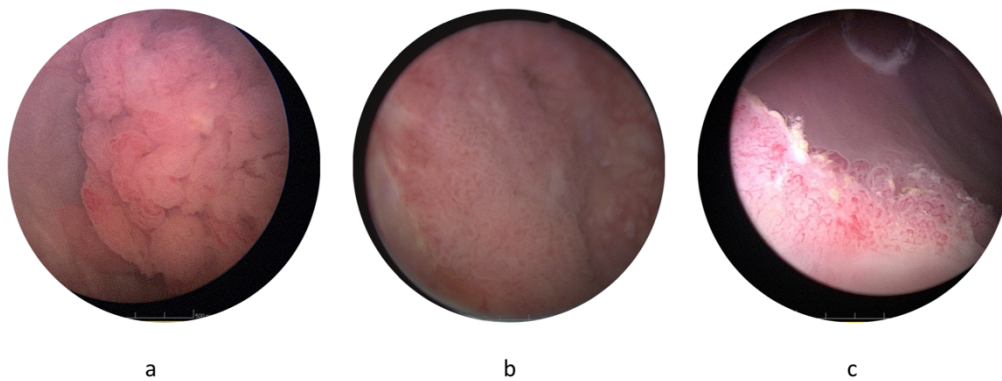
L'examen clinique est également recommandé mais ne permettra pas de détecter une TVNIM. Il est surtout pertinent lors d'une suspicion de tumeur vésicale localement avancée, afin d'évaluer l'extension locorégionale (toucher rectal, toucher vaginal, toucher bimanuel) et à la recherche de métastases (recherche d'un ganglion de Troisier, palpation abdominale).

Les examens biologiques sanguins et urinaires n'ont pas une place prépondérante dans le diagnostic des TVNIM. Une prise de sang permettra de rechercher une éventuelle anémie ou une atteinte de la fonction rénale d'origine post-rénale par envahissement des méats urétéraux. Les analyses urinaires peuvent mettre en évidence la présence d'une microhématurie ou d'une éventuelle infection urinaire concomitante. Plusieurs marqueurs urinaires sont actuellement en cours d'évaluation mais aucun n'est à ce jour recommandé en pratique dans les démarches diagnostiques du carcinome urothélial <sup>23</sup>.

La cystoscopie sous anesthésie locale est l'examen de choix pour rechercher un cancer de vessie, avant la résection endoscopique qui en permettra le diagnostic définitif. Elle peut être réalisée au cystoscope souple (recommandé chez l'homme) ou rigide selon le patient et la préférence de l'urologue. La cystoscopie permet de décrire précisément les lésions en termes de nombre, de taille, d'aspect et de localisation, notamment en termes de proximité des méats urétéraux et du col vésical (Figure 3). La réalisation d'une cartographie vésicale précise est absolument essentielle afin d'évaluer le pronostic de la maladie et de préparer la résection endoscopique qui s'ensuivra.

Un échantillon d'urine est également prélevé lors de la cystoscopie par rinçage vésical itératif : l'analyse microscopique permettra de rechercher la présence de cellules tumorales et d'en définir le grade. Notons cependant que la sensibilité de la cytologie urinaire est bonne pour la détection d'un carcinome urothélial de haut grade (84%) mais qu'elle n'atteint que 16% s'agissant des tumeurs de bas grade <sup>24</sup>. Également, la présence d'une cytologie urinaire positive signe la présence de cellules tumorales n'importe où le long des voies urinaires et pas seulement au sein de la vessie.





**Figure 3 : Exemple d'images endoscopiques de tumeurs vésicales stade T1a (a), T1b (b) et T1c (c).**

Le bilan radiologique complètera la cystoscopie par une imagerie des voies urinaires hautes, à la recherche de lésions satellites et/ou de répercussions de la tumeur vésicale, comme par exemple une hydronéphrose provoquée par une tumeur engainant l'abouchement des uretères dans la vessie. L'examen de choix est l'uro-scanner, c'est-à-dire un scanner abdominal avec injection de produit de contraste et quatre phases d'acquisition (native, artérielle, veineuse, tardive) <sup>25</sup>. L'uro-IRM est une alternative envisageable, par exemple en présence d'une contre-indication à l'exposition aux radiations ionisantes ou à l'injection du produit de contraste. Enfin, une échographie rénale peut être proposée selon l'état général du patient, mais cet examen a une sensibilité modérée de 63% dans la détection des anomalies tumorales des voies urinaires <sup>26</sup>.



## 4. Prise en charge des tumeurs vésicales non musculo-invasives

### a. Évaluation du risque de récurrence et de progression

Alors que les TVMI ont un risque considérable d'évolution métastatique, les TVNMI ont un potentiel invasif nettement plus favorable. Toutefois, les TVNMI représentent un groupe de tumeurs avec une évolution naturelle considérablement hétérogène. Alors que certaines seront définitivement traitées après une résection endoscopique de vessie, d'autres vont récidiver une voire plusieurs fois et vont parfois même progresser vers une forme musculo-invasive. Le traitement des TVNMI est donc basé sur le pronostic individuel du patient, en termes de risque de récurrence et de progression oncologique.

Dans l'effort d'optimiser les outils pronostics actuels, l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) Genito-Urinary Cancer Group a développé un score basé sur les caractéristiques des tumeurs non musculo-invasives permettant de les catégoriser selon leur capacité à récidiver et/ou progresser <sup>27</sup>. Ce score prend en compte les facteurs suivants :

- Nombre de lésions tumorales : lésion unique, 2-7 lésions,  $\geq 8$  lésions
- Diamètre de la tumeur :  $< 3\text{cm}$ ,  $\geq 3\text{ cm}$
- Taux de récurrence : tumeur primaire,  $\leq 1$  récurrence/an,  $>1$  récurrence/an
- Stade tumoral : Ta, T1
- Présente de CIS concomitant : oui, non
- Grade tumoral : grade 1, grade 2, grade 3 selon l'OMS

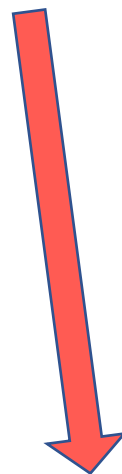
Chacun de ces éléments accorde un score de zéro à six points, distinctement pour la récurrence et pour la progression. Par exemple, un diamètre tumoral inférieur à trois centimètres de diamètre n'accorde aucun point, alors qu'une tumeur mesurant plus de trois centimètres donne trois points, tant pour la récurrence que pour la progression.

À l'aide des tables de l'EORTC précisant le nombre de point accordé pour chaque critère, on peut alors calculer le score total donné pour la tumeur en question (Figure 4). Pour interpréter ce score total, on se réfère ensuite au tableau résumant les probabilités de récurrence et de progression tumorale défini par l'EORTC (Figure 4). Ce dernier est basé sur les données de 2596 patients diagnostiqués d'une tumeur vésicale de stade Ta ou T1 <sup>27</sup>.

| Critère               | Récidive    | Progression |
|-----------------------|-------------|-------------|
| Nombre de tumeur      |             |             |
| Unique                | 0           | 0           |
| 2-7                   | 3           | 3           |
| ≥8                    | 6           | 3           |
| Diamètre de la tumeur |             |             |
| < 3 cm                | 0           | 0           |
| ≥ 3 cm                | 3           | 3           |
| Taux de récurrence    |             |             |
| Tumeur primaire       | 0           | 0           |
| ≤ 1 récurrence/an     | 2           | 2           |
| > 1 récurrence/an     | 4           | 2           |
| Stade tumoral         |             |             |
| Ta                    | 0           | 0           |
| T1                    | 1           | 4           |
| Grade tumoral         |             |             |
| G1                    | 0           | 0           |
| G2                    | 1           | 0           |
| G3                    | 2           | 5           |
| CIS associé           |             |             |
| Non                   | 0           | 0           |
| Oui                   | 1           | 6           |
| <b>SCORE TOTAL</b>    | <b>0-17</b> | <b>0-23</b> |



| Score total de<br>récurrence | Probabilité de<br>récurrence à 1 an |         | Probabilité de<br>récurrence à 5 ans |         |
|------------------------------|-------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
|                              | %                                   | (95%IC) | %                                    | (95%IC) |
| 0                            | 15%                                 | (10-19) | 31%                                  | (24-37) |
| 1-4                          | 24%                                 | (21-26) | 46%                                  | (42-49) |
| 5-9                          | 38%                                 | (35-41) | 62%                                  | (58-65) |
| 10-17                        | 61%                                 | (55-67) | 78%                                  | (73-84) |



| Score total de<br>progression | Probabilité de<br>progression à 1 an |           | Probabilité de<br>progression à 5 ans |         |
|-------------------------------|--------------------------------------|-----------|---------------------------------------|---------|
|                               | %                                    | (95%IC)   | %                                     | (95%IC) |
| 0                             | 0.2%                                 | (0-0.7)   | 0.8%                                  | (0-1.7) |
| 2-6                           | 1%                                   | (0.4-1.6) | 6%                                    | (5-8)   |
| 7-13                          | 5%                                   | (4-7)     | 17%                                   | (14-20) |
| 14-23                         | 17%                                  | (10-24)   | 45%                                   | (35-55) |

Figure 4 : Tables de l'EORTC pour le calcul des probabilités de récurrence et progression des TVNIM

À titre d'exemple, si l'on prend un patient A présentant une tumeur primaire, unique, de stade Ta, de bas grade, mesurant 0.5 cm de diamètre, sans carcinome in situ associé, le score total calculé selon les tables de l'EORTC sera de 0 pour la récurrence et de 0 pour la progression. Ce patient A aura donc une faible probabilité de récurrence (15% à un an et 31% à cinq ans) et de progression (0.2% à un an et 0.8% à cinq ans) tumorale. En revanche, pour un patient B qui aurait une première récurrence tumorale stade T1 de haut grade, sous forme de 3 lésions, la plus grande mesurant 4 cm, avec CIS concomitant, le score total sera de 12 pour la récurrence et de 23 pour la progression. Ce patient B présente donc un risque élevé de récurrence (61% à un an et 78% à cinq ans) et de progression (17% à un an et 45% à cinq ans) tumorale.

Ceci illustre bien l'hétérogénéité existant au sein du groupe des TVNIM et la nécessité d'adapter le traitement et le suivi pour chaque patient selon les caractéristiques de sa tumeur vésicale. Les recommandations européennes d'urologie proposent ainsi de stratifier les patients en trois groupes de risques, basés sur les critères et les scores données par les tables de l'EORTC <sup>23</sup>. On distingue ainsi les TVNIM à faible risque, à risque intermédiaire et à haut risque de récurrence et de progression (Tableau 3). Notons qu'un sous-groupe de la catégorie des tumeurs à haut risque a émergé et a été défini comme « très haut risque » au vu de son haut potentiel d'évolution vers une maladie musculo-invasive.

| Groupe de risque     | Caractéristiques tumorales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Faible risque        | Tumeur primaire, unique, stade Ta, bas grade, <3 cm, pas de CIS concomitant                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Risque intermédiaire | Tumeur ne présentant pas les critères d'une tumeur de faible risque ni de haut risque                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Haut risque          | Présence d'un des éléments suivants:<br>-> Tumeur de stade T1<br>-> Tumeur de haut grade<br>-> CIS concomitant<br>-> Tumeur de stade Ta, de bas grade, multifocale, récidivante, >3cm (tous ces éléments doivent être réunis)                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                      | <p><b>Sous-groupe de tumeurs à très haut risque</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-&gt; Tumeur T1 de haut grade avec CIS concomitant</li> <li>-&gt; Tumeur T1 de haut grade multifocale et/ou de grande taille et/ou récidivante</li> <li>-&gt; Tumeur T1 de haut grade avec CIS dans l'urètre prostatique</li> <li>-&gt; Certains variants histologiques de carcinome urothélial</li> <li>-&gt; Présence d'invasion lympho-vasculaire à l'analyse histologique</li> </ul> |

**Tableau 3 : Stratification des groupes de risque de tumeurs vésicales non musculo-invasives**

## **b. Traitements médicaux et chirurgicaux**

Le traitement des TVNIM débute systématiquement par une résection endoscopique de vessie (REV), intervention à visée diagnostique et thérapeutique. Le rôle diagnostique de la REV est fondamental car le prélèvement des copeaux tumoraux et leur analyse anatomo-pathologique permet de caractériser précisément le stade de la tumeur (Ta, T1, CIS), son grade (bas ou haut grade), son type histologique (carcinome urothélial) et ainsi de la catégoriser dans l'un des groupes de risque précités. Par ailleurs, la résection de la tumeur doit être dans toute la mesure du possible complète afin de remplir son rôle thérapeutique avant un éventuel traitement adjuvant.

Avant la résection, il convient de vérifier la stérilité des urines par une culture urinaire. Il est recommandé de traiter le patient par une antibiothérapie ciblée en cas d'infection urinaire. La REV peut être pratiquée sous anesthésie générale ou sous rachianesthésie. Si cette dernière modalité est choisie, un bloc locorégional des nerfs obturateurs peut être proposé en cas de tumeurs vésicales latéralisées, ceci afin d'inhiber le réflexe obturateur pouvant altérer la précision du geste chirurgical. Avant de débiter la chirurgie, on procède à une palpation bimanuelle afin d'apprécier l'extension locorégionale de la tumeur <sup>28</sup>.

Après désinfection et champtage du champ opératoire, on introduit le cystoscope et on procède à une exploration vésicale complète. Il peut en effet arriver que les lésions aient évolués depuis la cystoscopie diagnostique ou parfois même que cette dernière n'ait pas eu lieu au préalable. La cartographie des lésions endo-vésicales sera à décrire précisément dans le compte-rendu opératoire. Après l'exploration, on procède à la résection des lésions à l'aide d'un résecteur, habituellement charrière 26. Il convient de commencer au dôme, car la petite bulle d'air artificiellement créée par l'endoscope augmente en cours d'intervention, ce qui expose à ne plus travailler en milieu aqueux mais gazeux, avec comme risque associé une perforation vésicale. De principe, on résèque les lésions dans leur totalité, en échantillonnant suffisamment en profondeur, afin que les copeaux contiennent du muscle *detrusor*. Ceci permet de confirmer formellement s'il s'agit bien d'une TVNIM ou d'une TVIM. Tous les copeaux sont par la suite extraits et envoyés au laboratoire de pathologie. On procède alors à une hémostase soigneuse avant de retirer le résecteur.

À la fin de l'intervention, une sonde vésicale trois voies charrière 22 est mise en place, permettant ainsi la mise en place de rinçages continus au NaCl 0.9%. Ces derniers seront sevrés progressivement au fur et à mesure que les urines s'éclaircissent. La sonde vésicale pourra être retirée une fois l'obtention d'urines claires, sans rinçages continus. Ceci a lieu habituellement

entre le premier et le troisième jour postopératoire, selon l'étendue de la résection et la capacité de coagulation du patient.

Bien que cette intervention fasse partie intégrante de la pratique courante de chaque urologue, il existe un risque significatif de tumeur résiduelle après la résection endoscopique initiale des TVNIM <sup>29</sup>. En effet, une revue systématique analysant les données de plus de 8000 patients opérés pour une TVNIM de haut grade retrouvait une persistance de la maladie dans 51% des cas <sup>30</sup>. Au vu de ces données, les recommandations européennes d'urologie suggèrent donc de pratiquer une résection endoscopique de vessie complémentaire, 2 à 6 semaines plus tard, dans les cas suivants :

- Après une REV initiale d'allure incomplète (*p.e.* tumeur volumineuse, multifocale),
- En l'absence de muscle *detrusor* sur les copeaux prélevés (sauf s'il s'agit d'une tumeur primaire de bas grade stade Ta, ou de CIS primaire),
- Pour toute tumeur de stade T1.

L'indication à un traitement adjuvant dépend ensuite des résultats anatomo-pathologiques obtenus et varie selon les groupes de risque précités (Tableau 5). Il est toutefois recommandé de considérer la réalisation d'instillations intra-vésicales adjuvantes chez tout patient avec une TVNIM <sup>23</sup>.

Pour les tumeurs à faible risque, il est suggéré d'effectuer une instillation intra-vésicale unique de chimiothérapie (*p.e.* Epirubicine, Mitomycine C) immédiatement après la REV. Il a en effet été démontré que l'administration d'un tel traitement adjuvant permettait une augmentation significative du délai de récurrence tumorale et une diminution des récurrences précoces <sup>31</sup>.

Pour les tumeurs à risque intermédiaire, il est possible de réaliser différents types d'instillations qui diffèrent de par leur substance et leur protocole d'administration. Soit on opte pour un traitement endo-vésical de chimiothérapie par Mitomycine C, avec un protocole d'instillations durant au maximum un an (huit instillations hebdomadaires puis une instillation mensuelle jusqu'à douze mois post-opératoires). Soit on propose une BCG-thérapie avec des instillations d'induction (six instillations hebdomadaires) puis une maintenance d'une durée d'un an (trois instillations hebdomadaires à trois, six et douze mois post-opératoires). La BCG-thérapie a montré un meilleur effet sur la prévention de la récurrence, mais, étant globalement moins bien tolérée, par les patients, on peut proposer une chimiothérapie en première intention et garder le BCG comme seconde option en cas d'échec <sup>25</sup>.

Pour les tumeurs à haut risque, vu les probabilités de récurrence et de progression considérables, c'est une BCG-thérapie qui est recommandée avec une induction complète (six instillations hebdomadaires) et une maintenance d'une durée pouvant aller d'un à trois ans (trois instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois post-opératoires). Une étude randomisée contrôlée a en effet démontré qu'une maintenance de trois ans diminuait le taux de récurrence chez les patients atteints de TVNIM à haut risque, mais pas chez les patients avec une tumeur de risque intermédiaire <sup>32</sup>. La durée optimale de la maintenance chez les patients à haut risque demeure cependant encore incertaine et elle est à adapter à chaque patient <sup>23</sup>. En cas d'échec à la BCG-thérapie, la thermo-chimiothérapie peut être proposée <sup>33</sup>. Il s'agit d'instillations intravésicales de Mitomycine C chauffée à  $42^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  par l'intermédiaire d'une machine distribuant de l'énergie thermique induite par des ondes de radiofréquence <sup>34</sup>. L'efficacité de la thermo-chimiothérapie est due à une action synergique entre la chimiothérapie intra-vésicale. Dans de récentes études, l'hyperthermie a montré une survie sans récurrence supérieure à la BCG-thérapie dans les TVNIM à risque intermédiaire et haut <sup>35</sup>. Ultérieurement, une cystectomie radicale est à envisager selon les antécédents et l'état général du patient.

Pour les tumeurs à très haut risque, la BCG-thérapie peut se révéler insuffisante au vu de leur risque de progression précoce élevé, de l'ordre de 20% selon certaines études <sup>36</sup>. Ainsi, il est possible de leur proposer un traitement plus agressif d'emblée, consistant en une cystectomie radicale avec curage ganglionnaire <sup>37</sup>. Cette intervention comportant un risque de morbidité plus élevé que les traitements endoscopiques décrits ci-dessus, elle est à proposer au patient, s'il est éligible, avec des explications claires et détaillées relatives au mode de remplacement vésical<sup>38</sup> et à la morbidité péri-opératoire. Alternativement, c'est une BCG-thérapie avec induction et maintenance complètes qui sera recommandée.

| Groupe de risque     | Traitement recommandé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Faible risque        | Instillation intra-vésicale unique de chimiothérapie, immédiatement après la résection endoscopique de vessie.                                                                                                                                                                                                                                         |
| Risque intermédiaire | Chez les patients à faible risque de récurrence: instillation intra-vésicale unique de chimiothérapie, immédiatement après la résection endoscopique de vessie.<br>Chez tous les patients: soit instillations intra-vésicales de BCG (induction et maintenance de 1 an), soit instillations intra-vésicales de chimiothérapie (durée maximale de 1 an) |
| Haut risque          | Instillations intra-vésicales de BCG (induction et maintenance de 1-3 ans).<br>Une cystectomie radicale peut éventuellement être considérée.                                                                                                                                                                                                           |
|                      | <b>Sous-groupe de tumeurs à très haut risque</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                      | Une cystectomie radicale doit être envisagée.<br>En cas de refus, ou si patient non-éligible pour la chirurgie: instillations intra-vésicales de BCG (induction et maintenance de 1-3 ans).                                                                                                                                                            |

**Tableau 3 : Traitement adjuvant recommandé selon le groupe de risque des tumeurs vésicales non musculo-invasives.**

Enfin, il va de soi qu'une désintoxication tabagique fait partie intégrante de la prise en charge des tumeurs vésicales et qu'il convient d'encourager le sevrage du tabac chez tout patient concerné<sup>23</sup>.

### c. Suivi oncologique

Vu le risque de récurrence et de progression des patients diagnostiqués de TVNIM, un suivi strict est nécessaire. Celui-ci comprend une cystoscopie associée au prélèvement d'une cytologie urinaire. La durée et la fréquence du suivi doivent toutefois être adaptées au risque de chaque patient (Tableau 4).

Pour les tumeurs à faible risque, il est recommandé de pratiquer une cystoscopie à trois mois post-opératoires. Si celle-ci ne détecte pas de récurrence, on répète le contrôle neuf mois plus tard, puis annuellement pendant cinq ans. Un suivi radiologique des voies urinaires hautes n'est pas nécessaire pour ce groupe de tumeurs.

Pour les tumeurs à risque intermédiaire, le risque de récurrence est important mais le risque de progression est faible. Le schéma de surveillance n'est toutefois pas uniformisé dans tous les

centres. Les recommandations européennes proposent d'effectuer un schéma « entre-deux » mêlant celui des groupes « faible risque » et « haut risque », personnalisé selon chaque patient <sup>23</sup>. L'association française d'urologie propose quant à elle un contrôle cystoscopique et cytologique avec des contrôles à trois et six mois post-opératoires, puis tous les six mois pendant deux ans, puis annuellement pendant au moins 10 ans <sup>25</sup>. La réalisation d'une imagerie à la recherche d'une lésion des voies urinaires hautes n'est pas systématique et devrait avoir lieu en cas de symptômes cliniques ou de signes biologiques évocateurs.

Pour les tumeurs à haut risque, le protocole de suivi est intense dans les deux premières années, là où le risque de progression est le plus important. Les patients bénéficient donc d'une cystoscopie avec cytologie urinaire tous les trois mois pendant deux ans, puis semestriellement pendant cinq ans, puis annuellement à vie. Un uro-scanner annuel est également recommandé afin d'exclure une lésion des voies urinaires hautes, vu un risque relatif de leur atteinte de 8.3 chez les patients suivis pour une TVNIM de haut risque <sup>39</sup>. Le suivi est identique pour le sous-groupe de tumeurs à très haut risque, si une cystectomie radicale n'est pas réalisée.



**Tableau 4 : Récapitulatif de la prise en charge et du suivi des tumeurs vésicales non musculo-invasives selon le groupe de risque**

| Groupe de risque                                 | Caractéristiques tumorales                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Traitement recommandé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Suivi                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Faible risque</b>                             | Tumeur primaire, unique, stade Ta, bas grade, <3 cm, pas de CIS concomitant                                                                                                                                                                                                                                                           | Instillation intra-vésicale unique de chimiothérapie, immédiatement après la résection endoscopique de vessie.                                                                                                                                                                                                                                             | - Cystoscopie au 3e mois et au 12e mois, puis<br>- 1x/an pendant 5 ans                                                                                                                                               |
| <b>Risque intermédiaire</b>                      | Tumeur ne présentant pas les critères d'une tumeur de faible risque ni de haut risque                                                                                                                                                                                                                                                 | Chez les patients à faible risque de récurrence: instillation intra-vésicale unique de chimiothérapie, immédiatement après la résection endoscopique de vessie.<br><br>Chez tous les patients: soit instillations intra-vésicales de BCG (induction et maintenance de 1 an), soit instillations intra-vésicales de chimiothérapie (durée maximale de 1 an) | - Cystoscopie au 3e mois et au 6e mois, puis<br>- Tous les 6 mois pendant 2 ans, puis<br>- 1x/an pendant au moins 10 ans<br><br>- Uro-CT si symptômes ou signes cliniques évocateurs d'une atteinte des voies hautes |
| <b>Haut risque</b>                               | Présence d'un des éléments suivants:<br>-> Tumeur de stade T1<br>-> Tumeur de haut grade<br>-> CIS concomitant<br>-> Tumeur de stade Ta, de bas grade, multifocale, récurrente, >3cm (tous ces éléments doivent être réunis)                                                                                                          | Instillations intra-vésicales de BCG (induction et maintenance de 1-3 ans).<br>Une cystectomie radicale peut éventuellement être considérée.                                                                                                                                                                                                               | - Cystoscopie au 3e mois et au 6e mois, puis<br>- Tous les 3 mois pendant 2 ans, puis<br>- Tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis<br>- 1x/an à vie<br><br>- Uro-CT annuel à vie                                         |
| <b>Sous-groupe de tumeurs à très haut risque</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                  | -> Tumeur T1 de haut grade avec CIS concomitant<br>-> Tumeur T1 de haut grade multifocale et/ou de grande taille et/ou récurrente<br>-> Tumeur T1 de haut grade avec CIS dans l'urètre prostatique<br>-> Certains variants histologiques de carcinome urothélial<br>-> Présence d'invasion lympho-vasculaire à l'analyse histologique | Une cystectomie radicale doit être envisagée.<br><br>En cas de refus, ou si patient non-éligible pour la chirurgie: instillations intra-vésicales de BCG (induction et maintenance de 1-3 ans).                                                                                                                                                            | - Cystoscopie au 3e mois et au 6e mois, puis<br>- Tous les 3 mois pendant 2 ans, puis<br>- Tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis<br>- 1x/an à vie<br><br>- Uro-CT annuel à vie                                         |

## 5. Etude « *Substaging of pT1 urothelial bladder carcinoma predicts tumor progression and overall survival* »

### *Urologia Internationalis – Research Article*

#### ***Substaging of pT1 urothelial bladder carcinoma predicts tumor progression and overall survival***

Elisabeth Grobet-Jeandin<sup>1</sup>, Gregory Johannes Wirth<sup>1</sup>, Daniel Benamran<sup>1</sup>, Amandine Dupont<sup>2</sup>, Jean-Christophe Tille<sup>2</sup>, Christophe Emmanuel Iselin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hôpitaux Universitaires de Genève, Urology, Geneva, Switzerland

<sup>2</sup> Hôpitaux Universitaires de Genève, Pathology, Geneva, Switzerland

**Short Title:** *Substaging of pT1 bladder cancer predicts progression and overall survival*

**Keywords:** Bladder cancer. Pathology. Progression. Recurrence. Survival. Substaging system.

Received: 26 November 2020; Accepted: 2 February 2021

DOI : 10.1159/000515650

**Corresponding Author:** Elisabeth Grobet-Jeandin  
Hôpitaux Universitaires de Genève,  
Département de Chirurgie, Service d'Urologie  
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Genève, SWITZERLAND

---

#### **Abstract**

**Introduction:** Limitations in tumor staging and the heterogeneous natural evolution of pT1 urothelial bladder carcinoma (UBC) make the choice of treatment challenging. We evaluated if histopathological substaging (pT1a, pT1b, pT1c) helps predict disease recurrence, progression and overall survival following transurethral resection of the bladder (TURB).

**Methods:** We included 239 consecutive patients diagnosed with pT1 UBC at TURB in a single institution since 2001. Each sample was interpreted by our specialized uro-pathologists trained to subclassify pT1 stage. Three groups were distinguished according to the degree of invasion: T1a (up to the muscularis mucosae (MM)), T1b (into the MM), T1c (beyond the MM).

**Results:** T1 substaging was possible in 217/239 (90%) patients. pT1a, b and c occurred in 124 (57%), 59 (27%) and 34 (16%), respectively. Median follow-up was 3.1 years with a cumulative recurrence rate of 52%, progression rate of 20% and survival rate of 54%. Recurrence was not significantly associated with tumor substage ( $p=0.61$ ). However, Kaplan-Meier survival analysis showed a significantly higher progression rate among T1b (31%) and T1c (26%) tumors as compared to T1a (13%) (log-rank test:  $p=0.001$ ) stages. In a multivariable model including gender, age, ASA score, smoking, tumor grade and presence of CIS, T1 substage was the single variable significantly associated with progression free survival (HR 1.7,  $p=0.005$ ). Nineteen patients (9%) needed radical cystectomy; among them 12/19 (63%) had an invasive tumor. Overall survival was significantly associated with tumor substaging ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** Histopathological substaging of pT1 urothelial bladder carcinoma is significantly associated with tumor progression and overall survival, and therefore appears to be a useful prognostic tool to counsel patients about treatment options.

## Introduction

The main prognostic factor of urothelial bladder carcinoma (UBC) is its pathological classification. Whereas superficial (pTa) and invasive ( $\geq$  pT2) stages have distinctly different outcomes, micro-invasive (pT1) bladder cancer remains significantly heterogeneous [1]. In the latter stage, bladder preserving treatment is the classical option since it will prove sufficient in a significant proportion of cases. However, an ill-defined group of patients will suffer from stage progression which may result in inappropriately delayed radical cystectomy (RC). Furthermore, 20% of pT1 classified tumors after trans-urethral resection of the bladder (TURB) are actually pT2, generating a significant risk of under-treatment [2].

The need to better identify high-risk profile T1 tumors is evident. This will help to timely orient patients towards an aggressive option such as early RC [3], and spare others the morbidity and the risk of overtreatment with unnecessary heavy surgery. Genetic markers such as p53 have provided hope in this perspective, however remaining unfulfilled [4]. Among the current prognostic tools available, the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) scoring system helps estimating the risk of both recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) according to the number of lesions, tumor size and grade, prior recurrence rate, concomitant CIS and histopathological stage (pTa, pT1). However as above-mentioned, the latter should be defined more accurately, as attempted previously [5]. Indeed, the effort has emerged to subclassify micro-invasive bladder cancer according to muscularis mucosae invasion, dividing pT1 stage in three substages: neoplasias remaining within the muscularis mucosae (pT1a), penetrating it without going beyond (pT1b), or distinctly trespassing it. This led initial series to promisingly predict recurrence, progression and overall survival [6, 7].

However, while subsequent studies showed that these three substages had a prognostic value in pT1 tumors, reproducibility and pathologists interpretation difficulties [8, 9] unfortunately led to its underuse. Consequently, it remains as yet a questionable tool to better identify pT1 high risk profile bladder neoplasias.

Seeking to troubleshoot these practical issues, we re-emphasized the possibility to provide accurate pT1 substage by using immuno-histochemical analysis targeting specific proteins (desmin, keratin) when needed [10]. This led us to train our uropathologist team and prospectively accrue a significant population of T1 substaged bladder cancers carefully followed over the years. The goal of this study is to revisit the practicability and outcome of T1 subclassification in a monocentric setting.

## Materials and Methods

In a retrospective study approved by the local ethic committee (IRB N°2018-01323), we included 239 consecutive patients diagnosed with pT1 UBC by TURB between 2001 and 2015 at our institution. Patients diagnosed with concomitant bladder tumors of a non-urothelial histologic type were excluded, so as these who had received prior pelvic radiotherapy or chemotherapy in the previous year, and those undergoing an immuno-suppressive treatment. pT1 substaging was prospectively accrued since 2001. TURB were performed according to the classical standards, using a 26 French Storz resectoscope. Owing to the local and international practice guidelines, second look TURB was performed according to the oncologic risk until 2013, and thereafter as a rule. Indications for BCG instillations included: recurrence, multi-focality, high grade tumors and concomitant CIS.

Patient demographics were recorded (age at diagnosis, sex, ASA score, history of smoking, clinical status), so as tumor characteristics (pathological stage, size and number of lesions, grade, concomitant CIS), as well as their management (prior-diagnosis treatments, re-TURB, adjuvant treatments and other subsequent uro-oncological interventions). Grading was established using the World Health Organization (WHO) criteria 2004/2016. Until 2003, patients were re-classified as low-grade (WHO classification 1997 grade 1) and high-grade tumors (WHO classification 1997 grade 2 and 3).

The stages were defined according to the muscularis mucosae (MM) invasion: pT1a being the samples with tumor going up to the MM, pT1b with tumor going into the MM and pT1c with tumor going beyond the MM (*shown in Fig. 1*). Hematoxylin-eosin stained slides were reviewed by dedicated uropathologists trained as described previously [10], each T1 substage diagnosis requiring the review by two of these. In this series, this allowed to reach total agreement for 89% of patients. In case of disagreement on the histological pT1 substaging, a simultaneous discussion took place in order to find a consensus. In case of multi-focality, the higher stage found on the specimen was considered as diagnostic.

Primary outcome was presence of recurrence and/or progression at least three months after initial TURB. Recurrence was defined as a tumor recurring with the same or lower pathological stage. Progression was defined as a tumor recurring with a higher stage or a metastatic disease. Specific disease survival, overall survival and the necessity to perform radical cystectomy were secondary outcomes. Patients were followed until death or until their last visit at our institution or by down-town urologists collaborating closely with our division. Cystoscopies and urinary cytologies were performed 3 months post-operatively and thereafter on a semestrial basis. Indications for cystectomy included

multiple recurrent pT1 tumors, BCG refractory CIS tumors and progression.

All statistical analyses were performed with Stata15 (College Station, TX, USA). Univariable analyses relied on non-parametric Kruskal–Wallis, Chi-squared and log rank tests. For multivariable analyses, logistic and Cox regression models were built using a non-automated forward stepwise approach. Interactions between variables were tested when plausible. The proportional hazard assumption was graphically assessed and formally tested for all variables in the Cox model. All statistical tests were two-sided with  $p < 0.05$  considered as statistically significant.

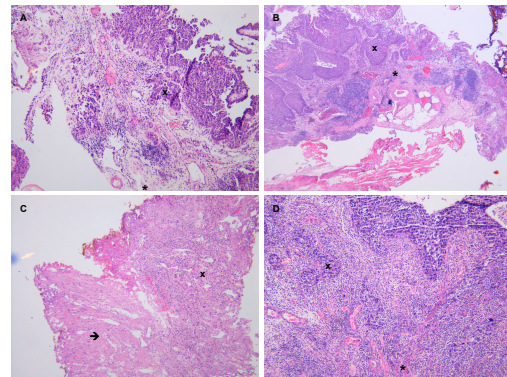
## Results

Substaging could be established in 217/239 patients (90%). Median age was 75 years (IQR 67-81). Detrusor was sampled in 96% of patients. pT1a, pT1b and pT1c occurred in 124 (57%), 59 (27%) and 34 (16%), respectively. The three groups were similar regarding the clinical and pathological characteristics, except for tumor size: lesions >3cm were significantly associated with pT1b and pT1c tumors ( $p=0.036$ ). Most patients (72%) presented with high-grade tumors. Fifty-seven per cent of patients received adjuvant instillations (BCG or Epirubicin). Further clinico-pathological characteristics are shown in Table 1.

At a median follow-up of 3.1 years (IQR 0.7-6.1), the cumulative recurrence, progression and overall survival rate was 52, 20 and 54%, respectively. Recurrence was not significantly associated with tumor substaging ( $p=0.61$ ). However, Kaplan-Meier survival analysis showed a significantly higher progression rate among T1b (31%) and T1c (26%) tumors as compared to T1a neoplasias (13%;  $p=0.001$ ). Furthermore overall survival was also significantly associated with pT1 substaging ( $p=0.001$ ; see Fig. 2).

In both univariate and multivariate models including age, ASA score, concomitant presence of CIS, tumor size and grade, T1 substage was significantly associated with progression free survival (HR 2.9,  $p=0.002$ ) and overall survival (HR 2.1,  $p=0.001$ ), but not with recurrence. Age and ASA score were also independently associated with overall survival in multivariate models. Results of the multivariate analysis are shown in Table 2.

Among patients treated with adjuvant instillations, respectively 74%, 79% and 67% were treated with BCG in T1a, T1b and T1c tumors ( $p=0.63$ ), the rest being treated with Epirubicin. All of them received a full induction schedule. Sixty three percent of patients treated with adjuvant instillations received a complete maintenance, *i.e.* monthly



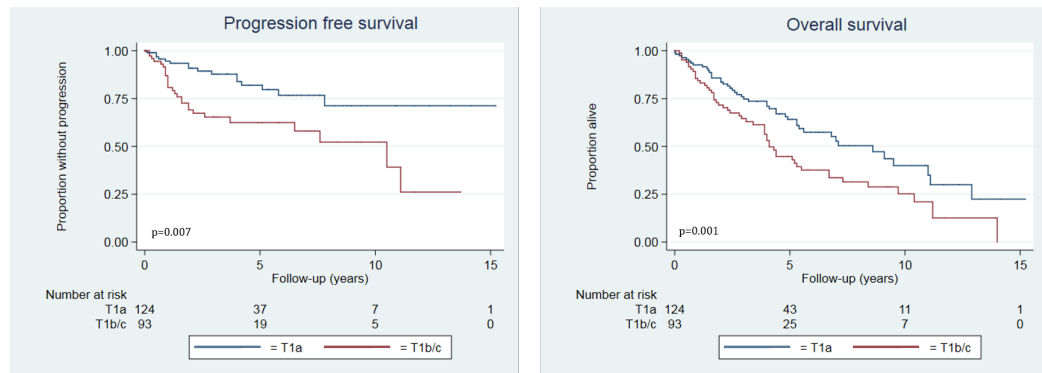
**Figure 1: Representative examples of pT1a (A), pT1b (B-D), pT1c (C)**  
Hematoxylin-eosin stains, original magnification x40 (A, B, C) and x100 (D).  
\* muscularis mucosae ; x urothelial bladder cancer ; → detrusor muscle.

according to the European Guidelines. Forty-six patients had their maintenance interrupted because of treatment failure, *i.e.* recurrence or progression during adjuvant instillation schedule, or BCG toxicity. There was no significant difference in survival analysis (recurrence ( $p=0.22$ ), progression ( $p=0.24$ ) and overall survival ( $p=0.34$ )) between patients treated with BCG *versus* Epirubicin.

Radical cystectomy (RC) was performed in 19/217 patients (9%). Indication was based on tumor recurrence after BCG, T1 substage upgrade or multiple recurrences. Note that a similar proportion of T1a and T1b/c tumors underwent RC. However, this equivalent percentage of T1a tumors elected for surgery was justified by presence of concomitant CIS ( $n=4$ ), multiple recurrence ( $n=4$ ) and progression ( $n=2$ ). Of all 19 cystectomised patients, 12 (63%) had invasive tumors (stage pT2 and over). These occurred significantly more often in patients with initial pT1b and pT1c tumors (89%) than in pT1a tumors (40%) ( $p=0.036$ ; see Table 3). Patients who underwent RC were predominantly classified as ASA score 2 (75%). Others were respectively ASA score 1 (5%) and 3 (21%).

|                          | Overall |         | pT1a |         | pT1b |         | pT1c |         | p            |
|--------------------------|---------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|--------------|
| No. of patients          | 217     |         | 124  | 57%     | 59   | 27%     | 34   | 16%     |              |
| Age                      | 75      | 67-81%  | 74.5 | 67-82   | 73   | 64-81   | 75.5 | 72-82   | 0.39         |
| Male sex                 | 176     | 81%     | 102  | 82%     | 47   | 80%     | 27   | 79%     | 0.88         |
| Smoking history          | 159     | 73%     | 87   | 70%     | 45   | 76%     | 27   | 79%     | 0.46         |
| ASA score                |         |         |      |         |      |         |      |         | 0.66         |
| 1                        | 9       | 4%      | 6    | 5%      | 2    | 3%      | 1    | 3%      |              |
| 2                        | 115     | 53%     | 70   | 57%     | 30   | 51%     | 15   | 44%     |              |
| 3                        | 88      | 41%     | 45   | 36%     | 25   | 42%     | 18   | 53%     |              |
| 4                        | 5       | 2%      | 3    | 2%      | 2    | 3%      | 0    | 0%      |              |
| High grade               | 156     | 72%     | 88   | 71%     | 41   | 70%     | 27   | 79%     | 0.56         |
| Multifocal               | 109     | 50%     | 61   | 49%     | 34   | 58%     | 14   | 41%     | 0.29         |
| Size >3cm                | 123     | 57%     | 62   | 50%     | 36   | 61%     | 25   | 74%     | <b>0.036</b> |
| Concomittant CIS         | 40      | 18%     | 27   | 22%     | 9    | 15%     | 4    | 12%     | 0.31         |
| Detrusor sampled on TURB | 209     | 96%     | 120  | 97%     | 58   | 98%     | 31   | 91%     | 0.2          |
| Re-TURB                  | 96      | 44%     | 52   | 42%     | 25   | 42%     | 19   | 56%     | 0.33         |
| Adjuvant instillations   | 123     | 57%     | 76   | 61%     | 29   | 49%     | 18   | 53%     | 0.27         |
| Subsequent cystectomy    | 19      | 9%      | 10   | 8%      | 5    | 9%      | 4    | 12%     | 0.13         |
| Follow-up (years) (IQR)  | 3.1     | 0.7-6.1 | 3.6  | 0.7-6.1 | 2.4  | 0.4-7.0 | 2.8  | 1.8-5.8 | 0.87         |

**Table 1:** Clinico-pathological characteristics of 217 consecutive patients diagnosed with pT1 urothelial bladder tumors  
Unless otherwise noted, values are medians followed by IQR. Tests used: Kruskal-Wallis for continuous and Chi- squared for categorical data.



**Figure 2:** Recurrence, progression free and overall survival of 217 patients diagnosed with pT1 urothelial bladder tumors.  
Tables containing the numbers of patients at risk are shown beneath the Kaplan-Meier curves.

|                  |      | Recurrence |      |           | Progression |              |           | Overall survival |                  |           |
|------------------|------|------------|------|-----------|-------------|--------------|-----------|------------------|------------------|-----------|
|                  |      | HR         | p    | 0.5%CI    | HR          | p            | 0.5%CI    | HR               | p                | 0.5%CI    |
| Substage         | pT1a | reference  |      |           | reference   |              |           | reference        |                  |           |
|                  | pT1b | 1.28       | 0.45 | 0.67-2.44 | 2.9         | <b>0.002</b> | 1.45-5.67 | 2.1              | <b>0.001</b>     | 1.33-3.37 |
|                  | pT1c | 0.99       | 0.98 | 0.44-2.20 | 3.1         | <b>0.011</b> | 1.29-7.23 | 1.8              | 0.035            | 1.04-3.16 |
| Age              |      | 1.0        | 0.52 | 0.96-1.02 | 1.0         | 0.79         | 0.96-1.03 | 1.0              | <b>&lt;0.001</b> | 1.02-1.07 |
| ASA score        | 1-2  | reference  |      |           | reference   |              |           | reference        |                  |           |
|                  | 3-4  | 0.94       | 0.85 | 0.52-1.72 | 1.4         | 0.36         | 0.71-2.59 | 2.8              | <b>&lt;0.001</b> | 1.81-4.46 |
| Concomittant CIS |      | 0.94       | 0.86 | 0.45-1.93 | 1.6         | 0.26         | 0.72-3.51 | 1.1              | 0.76             | 0.32-1.90 |
| Size >3cm        |      | 1.0        | 0.92 | 0.55-1.71 | 0.6         | 0.13         | 0.34-1.15 | 0.8              | 0.38             | 0.55-1.26 |
| High grade       |      | 0.5        | 0.07 | 0.28-1.04 | 1.2         | 0.55         | 0.60-2.59 | 1.0              | 0.94             | 0.64-1.62 |

**Table 2:** Association of clinical and pathological factors with recurrence, progression and overall survival in multivariate Cox regression analysis.

|                           |                    | Overall |     | pT1a |     | pT1b |      | pT1c |      | p           |
|---------------------------|--------------------|---------|-----|------|-----|------|------|------|------|-------------|
| No. of patients           |                    | 19      |     | 10   | 53% | 5    | 26%  | 4    | 21%  |             |
| Before radical cystectomy | High grade         | 11      | 58% | 5    | 50% | 4    | 80%  | 2    | 50%  | 0.51        |
|                           | Multifocal         | 15      | 79% | 9    | 90% | 4    | 80%  | 2    | 50%  | 0.25        |
|                           | Size >3cm          | 10      | 53% | 4    | 40% | 3    | 60%  | 3    | 75%  | 0.46        |
| Radical cystectomy        | Surgical margin R0 | 16      | 84% | 7    | 70% | 3    | 100% | 4    | 100% | 0.2         |
|                           | Stage ≥ pT2        | 12      | 63% | 4    | 40% | 5    | 100% | 3    | 75%  | 0.06        |
|                           |                    |         |     |      |     | 8    | 89%  |      |      | <b>0.03</b> |

**Table 3:** Pathological characteristics of 19 patients treated by subsequent radical cystectomy (RC)

## Discussion

This study shows that, in a cohort of 217 patients with a median follow-up of 3.1 years, pT1 substaging is significantly and independently associated with tumor progression and overall survival. Further studies are in accordance with these data, as they have showed that lamina propria invasion has a prognostic value in T1 UBC [11]. Also, muscularis mucosae invasion has been shown to be highly predictive of micro-invasive UBC behaviour [12]. Supporting this, a recent meta-analysis by Chen et al confirms that T1 substaging based on MM invasion (T1a vs T1b-c) is a significant prognostic factor of recurrence, progression-free survival and cancer specific-survival [13]. However, several series have failed to confirm pT1 substage as a reliable prognostic factor, leading to the view that the appropriate use of the T1 substaging system has yet to be determined. Indeed in this study, to outline prognostic significance for progression, the anatomy-based substaging T1 system was simplified in two categories by regrouping tumors remaining outside the MM (T1a) and those invading or transgressing it completely (T1b and c). This reflects that risk profiles of tumors reaching into versus beyond the MM were overlapping, which may be attributed either to similar biological behavior of these tumors or to lack of statistical power in this study.

Another substaging system according to the micrometric invasion of the lamina propria (T1e/T1m) has been proposed to predict recurrence, progression and overall survival, but the threshold of invasion between both stages is still debated, lying between 0.5 mm [14] and 1.5 mm [15]. This system does not consider the presence of MM in the sample and therefore does not seem to show the full biologic picture of tumor extension. Furthermore, the thickness of the lamina propria varies among individuals and among the localization of the bladder wall, which may bias pathological analysis [16].

Some authors have suggested that the feasibility of T1a/b/c substaging is limited because of the wide variability of the specimen quality. Indeed, it may be plagued by thermic damage, absence of MM

in the pathological specimen and inadequate orientation sample [8]. Also, pathologist subjectivity may add a bias [17]. Substaging could nevertheless be established in 90% of our TURB samples, supporting its previously published reliability [10]. This can be attributed to the specific training of our dedicated uro-pathologists who have learned since the beginning of the accrual of our T1 population to identify clearly the MM. Prospective accrual of our substaged pT1 population may also have favorably impacted on its reliability.

Presently up-coming new sampling TURBT techniques may improve specimen quality. For example, it has been suggested that the specimen reliability for T1 substaging may be improved by *En-Bloc* resections for selected type of tumors [18]. However, only a select population of T1 tumors may benefit from this specific operative approach, with a special concern regarding the number of tumor foci.

The EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase 3 Study 30911 showed that BCG instillations were superior to intravesical Epirubicin in a cohort of 837 patients NMIBC intermediate and high-risk tumors [19]. Our study failed to find any superiority of BCG instillations compared to Epirubicin. However, this cohort comprising 63% of pTa tumors does not seem comparable to our 100% pT1 tumors cohort. Furthermore, although it is established that BCG maintenance significantly reduces the risk of progression [20], our study did not show this risk reduction, possibly related to the much smaller size of our study population.

A significant proportion of patients treated by RC and diagnosed with MIBC have actually progressed from a non-muscle invasive stage [21]. Our study showed that 63% of the patients undergoing RC after one or more TURB had invasive tumors (stage pT2 or more). Muscle invasive cancers were diagnosed significantly more often in patients with tumors invading the MM, suggesting that those tumors should be considered at highest risk of progression and therefore could lead to perform early RC for selected patients, as previously proposed [22].

According to the European guidelines, carcinoma in situ (CIS) is known to be the highest risk tumor stage of NMIBC. This study failed to link concomitant CIS and T1 tumors with a worse prognosis as shown in other research works [23], probably due to lack of statistical power. This may be ascribed to the surprising fact that there was a trend for a higher rate CIS in pT1a tumor as compared to pT1b and pT1c, possibly related to observational operator-dependant variability. Interestingly, the absence of association between CIS and T1 tumors with a worse prognosis was also reported in three other series [8, 16, 24].

Molecular classifications of muscle invasive bladder carcinoma (MIBC) have been proposed, such as that of the MD Anderson Cancer Center based on the breast cancer model [25] which includes three categories: basal, luminal and p53-like [26]. By analogy, this has been applied for NMIBC without significant results [27], probably by lack of statistical power or by misselection of potential markers. Presently, new molecular markers are potentially more accurate to predict micro-invasive UBC behaviour, nevertheless at a significantly higher cost than T1 substaging. Since health care systems are constantly scrutinized economically, the anatomic-based pathological substaging used herein appears far more advantageous.

Our study has limitations, beginning with its retrospective recording of the endoscopic follow-up. We also failed to show an association between T1 substage and recurrence. However, this was also the case in two other series [8, 28], and may be ascribed to the lack of statistical power of all three studies. Thirdly, our median follow-up period may seem relatively short; it appears mainly due to the fact that most of our patients undergo TURBs at our institution and are then subsequently followed by their downtown urologist, which in some instances has rendered follow-up information recovery challenging. This difficulty is witnessed by the comparable median follow-up time of other similar cohorts [12, 29]. Finally, the percentage of patients underwent re-TURB has varied during the study period, due the evolution of guidelines regarding its indication [30].

## Conclusion

This study shows that pT1 substaging is significantly and independently associated with tumor progression and overall survival. This supports the view that this anatomy-based pathological substaging according to the degree of MM invasion may be advantageously included in the pathological report, because of its prognostic factor value to counsel patients and improve shared decision-making.

## Acknowledgements

The authors are thankful to Drs Hauser J., Tran S-N., Regusci S., De Gorski A., Chollet Y., Issaris C., Rohner S., Caviezel A., Reverdin N. and Tuchschnid Y. for providing careful patient follow-up.

## Statement of Ethics

This research was conducted ethically in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local institute's committee on human research (IRB N°2018-01323).

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Funding Sources

The authors report no funding.

## Author Contributions

- Study concept and design: Grobet-Jeandin, Iselin, Wirth, Tille, Benamran
- Acquisition of data: Grobet-Jeandin, Dupont
- Analysis and interpretation of data: Grobet-Jeandin, Iselin, Wirth
- Drafting Manuscript: Grobet-Jeandin, Iselin, Benamran
- Statistical analysis: Grobet-Jeandin, Wirth
- Administrative, technical or material support: Dupont, Tille
- Supervision: Iselin, Wirth

## References

- 1 Lammers RJ, Hendriks JC, Rodriguez Faba OR, Witjes WP, Palou J, Witjes JA. Prediction model for recurrence probabilities after intravesical chemotherapy in patients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer, including external validation. *World J Urol* 2016 Feb; 34(2):173-80.
- 2 Hautmann RE, Volkmer BG, Gust K. Quantification of the Survival Benefit of Early versus Deferred Cystectomy in High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (T1 G3). *World J Urol* 2009 Jun; 27(3):347-51.
- 3 Klaassen Z, Kamat AM, Kassouf W, Gontero P, Villavicencio H, Bellmunt J, van Rinj BW, Hartmann A, Catto JWF, Kulkarni GS. Treatment Strategy for Newly Diagnosed T1 High-Grade Bladder Urothelial Carcinoma: New Insights and Updated Recommendations. *Eur Urol* 2018 Nov; 74 (5): 597-608.
- 4 Du J, Wang SH, Yang Q, Chen QQ, Yao X. p53 status correlates with the risk of progression in stage T1 bladder cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016 Apr 30; 14:137.
- 5 Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1990 Aug 1;66(3):543-8.
- 6 Smits G, Schaafsma E, Kiemeny L, Caris C, Debruyne F, Witjes JA. Microstaging of pT1 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Identification of Subgroups with Distinct Risks of Progression. *Urology* 1998 Dec; 52(6):1013-1014.
- 7 Orsola A, Trias I, Raventos CX, Espanol I, Bucar S, Salinas D, Orsola I. Initial High-Grade T1 Urothelial Cell Carcinoma: Feasibility and Prognostic Significance of Lamina Propria Invasion Microstaging (T1a/b/c) in BCG-Treated and BCG-Non-Treated Patients. *Eur Urol* 2005 Aug; 48(2):231-8.
- 8 Colombo R, Hurler R, Moschini M, Freschi M, Colombo P, Colecchia M, Ferrari L, Luciano R, Conti G, Magnani T, Capogrosso P, Conti A, Pasini L, Burgio G, Guazzoni G, Patriarci C. Feasibility and Clinical Roles of Different Substaging Systems at First and Second Transurethral Resection in Patients with T1 High-Grade Bladder Cancer. *Eur Urol Focus* 2018 Jan;4(1):87-93.
- 9 De Marco V, Cerruto MA, D'Elia C, Brunelli M, Otte O, Minja A, Luchini C, Novella G, Cavalleri S, Martignoni G, Artibani W. Prognostic Role of Substaging in T1G3 Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *Mol Clin Oncol* 2014 Jul;2(4): 575-80.
- 10 Mhawech P, Iselin C, Pelte MF. Value of Immunohistochemistry in Staging T1 Urothelial bladder Carcinoma. *European Urology* 2002 Nov;42 (5) : 459-463.
- 11 Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade T1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):643-50.
- 12 Roupêt M, Seisen T, Compérat E, Larré S, Mazerolles C, Gobet F, Fétissov F, Fromont G, Safsaf A, Faivre d'Arcier B, Celhay O, Validire P, Rozet F, Irani J, Soulié M, Pfister C, Comité de Cancérologie de l'AFU. Prognostic Interest in Discriminating Muscularis Mucosa Invasion (T1a vs T1b) in Nonmuscle Invasive Bladder Carcinoma: French National Multicenter Study with Central Pathology Review. *J Urol* 2013 Jun;189(6): 2069-76.
- 13 Chen G, Yang T, Shao Q, Zhang M, Yang B, Zhang P, Fan J. Sub-Staging-Specific Differences in Recurrence-Free, Progression-Free, and Cancer-Specific Survival for Patients with T1 Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int*. 2020;104(7-8):580-586.
- 14 van Rinj BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, Fleshner NE, van Leenders GJLH, Bostrom PJ, van der Aa MNM, Kakiashvili DM, Bangma CH, Jewett MAS, Zlotta AR. A new and highly prognostic system to discern T1 Bladder Cancer Substage. *Eur Urol* 2012 Feb;61(2): 378-384.
- 15 Chen L, Neumann RM, Weaver AL, Spotts BE, Bostwick DG. Predicting cancer progression in patients with stage T1 bladder carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10): 3182-7.
- 16 Brimo F, Wu C, Zeizafoun N, Tanguay S, Aprikian A, Mansure JJ, Kassouf W. Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: the value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. *Hum Pathol*. 2013 Jan;44(1): 95-102.
- 17 Bol MG, Baak JP, Buhr-Wildhagen S, Kruse A-J, Kjellevold KH, Janssen EA, Mestad O, Ogrëid P. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2003 Apr;169(4):1291-4.
- 18 Kramer MW, Altieri V, Hurler R, Lusuadi L, Merseburger AS, Rassweiler J, Struck JP, Herrmann TRW. Current Evidence of Transurethral En-bloc Resection of Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus* 2017 Dec;3(6): 567-576.
- 19 Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, Prescott S, Kirkali Z, van de Beek C, Gorlia T, de Reijke TM; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2010 May;57(5):766-73.
- 20 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):1964-70.
- 21 Moschini M, Sharma V, Dell'oglio P, Cucciaro V, Gandaglia G, Cantiello F, Zattoni F, Pellucchi F, Bruganti A, Damiano R, Montorsi F, Salonia A, Colombo R. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int* 2016 Apr;117(4): 604-10.
- 22 Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Milikan RE, Detry MA, Robinson TL, Pisters LL. The case for early cystectomy in the treatment of non-muscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol* 2006 Mar;175 (3 Pt 1): 881-5.
- 23 Losa A, Hurler R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol* 2000 Jan;163(1): 68-71.
- 24 Turan T, Efiloglu Ö, Günaydin B, Özkanlı S, Nikerel E, Atis G, Caskurlu T, Yildirim A. Comparative differences between T1a/b and Tc/m as substages in T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Int Braz J Urol* 2018 Mar-Apr; 44(2): 267-272.
- 25 Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, Fan C, Tiganelli CJ, Wobker SE, Yeh JJ, Milowsky MI, Iyer G, Parker JS, Kim WY. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Feb 25;111(8):3110-3115.
- 26 Choi W, Czerniak B, Ochoa A, Su X, Siefker-Radtke A, Dinney C, McConkey DJ. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2014 Jul;11(7): 400-410.
- 27 Guo CC, Czerniak B. Bladder Cancer in the Genomic Era. *Arch Pathol Lab Med* 2019 Jun ; 143(6) : 695-704.
- 28 Faivre d'Arcier B, Celhay O, Safsaf A, Zairi A, Pfister C, Soulié M, Rozet F, Roupêt M, Fromont G, Mazerolles C, Gobet F, Fétissov F, Irani J. T1 bladder carcinoma: prognostic value of the muscularis mucosae invasion (T1a/T1b). A multicenter study by the French Urological Association (CCAFU). *Prog Urol*. 2010 Jun;20(6):440-9.
- 29 Patriarca C, Hurler R, Moschini M, Freschi M, Colombo P, Colecchia M, Ferrari L, Guazzoni G, Conti A, Conti G, Lucianò R, Magnani T, Colombo R. Usefulness of pT1 substaging in papillary urothelial bladder carcinoma. *Diagn Pathol* 2016 Jan 20 ;11:6.
- 30 Naselli A, Hurler R, Paparella S, Buffi NM, Lughezzani G, Lista G, Casale P, Saita A, Lazzeri M, Guazzoni G. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Euro Urol Focus* 2018 Jul;4(4): 558-567.



## 6. Discussion

### a. Sous-classification anatomique T1a, T1b, T1c

Cette étude a pu démontrer l'impact pronostique de la sous-classification histopathologique du carcinome urothélial vésical de stade T1 en termes de progression tumorale et de survie dans une cohorte de 217 patients, avec un suivi médian de 3.1 années. Toutes les tumeurs vésicales de stade T1 font partie du groupe de tumeurs à haut risque de récurrence et de progression. Toutefois, ce risque semble différer si les cellules tumorales ont atteint la musculature muqueuse. Ainsi, alors que le risque de récurrence ne diffère pas significativement selon le stade tumoral dans cette cohorte de patients, on note un taux de progression de 13% pour les tumeurs T1a, alors qu'il s'élève à 31% pour les tumeurs T1b et à 26% pour les T1c, avec une différence statistiquement significative ( $p=0.001$ ). Par ailleurs, la survie est meilleure dans le groupe T1a comparé aux groupes T1b et T1c ( $p=0.001$ ). Ceci suggère que l'envahissement de la musculature muqueuse par les cellules tumorales confère à la tumeur un potentiel invasif plus élevé. Par conséquent, les tumeurs T1b et T1c pourraient être associées à la sous-catégorie des tumeurs à très haut risque, et éventuellement bénéficier d'une prise en charge plus agressive précocement.

La valeur pronostique de l'invasion de la musculature muqueuse avait par ailleurs fait l'objet de précédentes études, soulignant l'association significative entre son degré d'invasion et la progression tumorale <sup>7, 8, 40</sup>. Une méta-analyse publiée en 2015 comprenant les données de 15'215 patients a souligné que l'invasion de la musculature muqueuse représentait même le facteur pronostique le plus important pour les TVNIM stade T1 de haut grade <sup>3</sup>. Une seconde méta-analyse plus récente encore souligne la présence d'une différence significative de risque de récurrence, de progression et de survie pour les patients atteints de TVNIM stade T1a par rapport aux patients T1b et T1c, insistant ainsi sur l'importance et l'utilité d'avoir recours à cette sous-classification dans la pratique clinique <sup>41</sup>.

Notons toutefois que cette sous-classification histopathologique des TVNIM de stade T1, dite aussi sous-classification anatomique, est encore discutée par de nombreuses équipes. En effet, alors que la présente étude a proposé une sous-classification en trois catégories (T1a, T1b, T1c), il a finalement été décidé de regrouper les stades T1b et T1c, donnant ainsi lieu à deux groupes : celui des tumeurs épargnant la musculature muqueuse (T1a) et celui des tumeurs atteignant ou dépassant la musculature muqueuse (T1b-c). Au vu des résultats de l'étude, un comportement biologique similaire semble en effet avoir été observé entre les tumeurs T1b et T1c, justifiant leur regroupement en une seule catégorie. Plusieurs autres études ont également opté pour une sous-

classification en deux groupes : certaines séparant les tumeurs épargnant ou atteignant la musculaire muqueuse sans la franchir (T1a) contre celles qui la dépassent (T1b) <sup>40, 2</sup>, d'autre séparant les tumeurs n'atteignant pas la musculaire muqueuse (T1a) contre celles qui l'envahissent ou la dépassent (T1b) <sup>42, 43</sup>. Toutefois, bien que la catégorisation de la sous-classification anatomique des TVNIM de stade T1 ne soit pas uniformisée, sa valeur pronostique n'est à ce jour plus discutée.

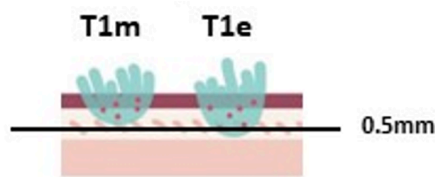
La faisabilité de cette sous-classification anatomique a également été remise en question à maintes reprises. En effet, certains auteurs estiment qu'il est souvent difficile d'évaluer l'invasion de la musculaire muqueuse sur un prélèvement anatomo-pathologique, notamment en raison d'altérations des spécimens par l'électrocoagulation, de l'absence de musculaire muqueuse prélevée dans les copeaux, ou encore en raison de la difficulté à orienter les coupes histologiques par rapport à la lumière vésicale en laboratoire <sup>44</sup>. Par ailleurs, l'interprétation des coupes histologiques peut être sujette à une certaine subjectivité du pathologue, pouvant ainsi apporter des biais de diagnostic avec d'importantes implications dans la prise en charge des patients <sup>45</sup>. Notons toutefois que la sous-classification anatomique a pu être établie dans 90% des cas de la présente étude et qu'un taux de reproductibilité similaire a été retrouvé dans une étude précédente <sup>20</sup>. Ainsi, dans des équipes d'uro-pathologues dédiées et entraînées, la sous-classification anatomique T1a-b-c semble tout à fait fiable et applicable. Il semble alors essentiel de former les pathologues à l'identification de la musculaire muqueuse et à l'interprétation des coupes histopathologique des tumeurs de stade T1, à la lumière de cette sous-classification.

Enfin, alors que la technique classique d'une REV consiste à prélever des copeaux de tumeur vésicale, une récente technique de résection endoscopique propose de prélever les tumeurs vésicales « en bloc ». Ceci permettrait un meilleur échantillonnage du muscle *detrusor*, facteur attestant la qualité d'une REV, et l'obtention de spécimens anatomo-pathologiques de meilleure qualité comparée à celle des copeaux <sup>46</sup>. En pratique, cette technique ne paraît toutefois applicable que pour une sélection de tumeurs vésicales (*p.e.* exophytaires, unifocales, taille petite à moyenne) et dépend de l'expérience du chirurgien.

## b. Sous-classification micrométrique T1m, T1e

Une sous-classification des TVNIM de stade T1 basée sur la profondeur d'invasion dans le tissu conjonctif sous-muqueux, indépendamment de l'atteinte de la musculaire muqueuse, a également été proposée <sup>21</sup>. Cette sous-classification micrométrique distingue deux catégories de tumeurs en fonction du nombre de millimètres d'invasion mesuré (Figure 5) :

- T1m, « **micro-invasive** » : un foyer unique d'invasion d'un diamètre  $\leq 0.5$  mm
- T1e, « **extensive-invasive** » :  $> 1$  foyer d'invasion et/ou d'un diamètre  $> 0.5$  mm



**Figure 5 : Schéma de la sous-classification micrométrique T1m-T1e** (© Pierre Jeandin)

Alors que le seuil d'invasion de cinq millimètres semble le plus couramment utilisé en pratique, ce dernier est encore débattu à ce jour et varie entre 0.5 millimètres et 1.5 millimètres d'invasion <sup>47</sup>. Par ailleurs, rappelons que l'épaisseur du tissu conjonctif sous-muqueux vésical peut varier considérablement selon les individus et selon la localisation au sein de la vessie (plancher, dôme vésical, parois latérales), ceci pouvant apporter des biais dans l'analyse anatomopathologique et son interprétation <sup>48</sup>.

Au-delà de cette hétérogénéité dans l'application de la sous-classification, cette méthode ne paraît pas refléter le tableau biologique complet de l'invasion tumorale, étant donné qu'elle ne tient pas compte de l'invasion de la musculaire muqueuse. S'il est absolument nécessaire de détecter une éventuelle invasion du muscle *detrusor* lors du diagnostic de tumeur vésicale vu son haut potentiel d'évolution vers une maladie métastatique, pourquoi l'invasion de la musculaire muqueuse, dont la valeur pronostique est désormais prouvée, ne ferait-elle pas partie intégrante de la définition diagnostique de la tumeur ?

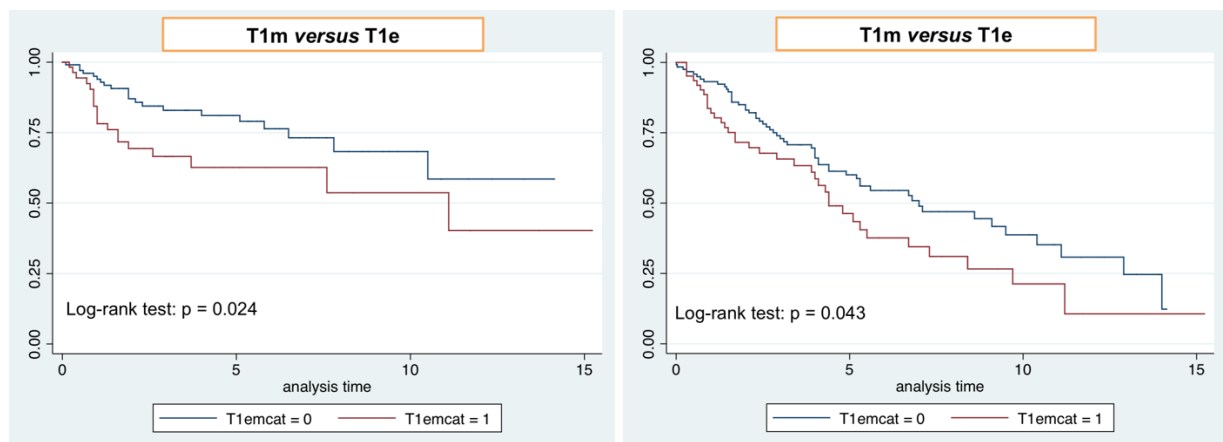
Les coupes histologiques de la présente étude ont toutefois été revues et analysées selon la sous-classification millimétrique précitée, avec un seuil d'invasion déterminant de 0.5 millimètres. Cette sous-classification a pu être réalisée dans 93% des patients, retrouvant 65% de tumeurs T1m et 35% de tumeurs T1e. Le taux de récurrence ne différait pas significativement entre les deux groupes. Toutefois, la survie sans progression et la survie globale étaient toutes deux significativement meilleures pour les tumeurs T1m dans des analyses multivariées incluant l'âge, le sexe, le score

ASA, le tabagisme, le grade tumoral et la présence de CIS concomitant (survie sans progression : HR=2.40, p=0.01 ; survie globale : HR=1.64, p=0.02). Les résultats de ces analyses sont résumés dans le Tableau 5.

| T1m-T1e         |      | Progression |             |                   | Survie globale |                  |                  |
|-----------------|------|-------------|-------------|-------------------|----------------|------------------|------------------|
|                 |      | HR          | p           | IC0.5%            | HR             | p                | IC0.5%           |
| Stade           | pT1m | référence   |             |                   | référence      |                  |                  |
|                 | pT1e | <b>2.4</b>  | <b>0.01</b> | <b>1.24-4.65</b>  | <b>1.64</b>    | <b>0.024</b>     | <b>1.07-2.53</b> |
| Age             |      | 1.0         | 0.72        | 0.96-1.03         | <b>1.04</b>    | <b>0.001</b>     | <b>1.02-1.07</b> |
| Score ASA       | 1-2  | référence   |             |                   | référence      |                  |                  |
|                 | 3-4  | 1.2         | 0.62        | 0.60-2.37         | <b>2.91</b>    | <b>&lt;0.001</b> | <b>1.81-4.70</b> |
| Sexe masculin   |      | <b>4.3</b>  | <b>0.03</b> | <b>1.14-15.98</b> | 1.07           | 0.85             | 0.54-2.08        |
| Tabagisme       |      | 0.6         | 0.23        | 0.27-1.37         | 0.97           | 0.92             | 0.54-1.73        |
| CIS concomitant |      | 1.9         | 0.11        | 0.88-4.11         | 0.96           | 0.9              | 0.54-1.71        |
| Haut grade      |      | 0.88        | 0.74        | 0.41-1.89         | 0.82           | 0.43             | 0.50-1.34        |

**Tableau 5 : Association des caractéristiques clinico-pathologiques avec la survie sans progression et la survie globale dans des modèles de régression de Cox multivariés**

Par ailleurs, les analyses de survie montraient un taux de progression significativement plus élevé pour les tumeurs T1e et une survie prolongée pour les tumeurs T1m (Figure 6).



**Figure 6 : Courbes de survie Kaplan-Meier comparant la survie sans progression (à gauche) et la survie globale (à droite) selon la sous-classification micrométrique T1m, T1e.**

En comparant la capacité prédictive des modèles pronostiques basés sur les sous-classifications anatomique et micrométrique, aucune différence significative n'a été détectée (index-C de Harrell 0.69). La valeur pronostique des deux sous-classifications semble ainsi être robuste.

### c. Perspectives et avenir

À l'ère de la génétique, nombreuses sont les recherches tentant d'identifier des altérations du génome à l'origine de la carcinogénèse des tumeurs vésicales. Ainsi sont apparues de nouvelles classifications moléculaires paraissant être un facteur pronostique de la survie et de la réponse aux traitements systémiques, notamment dans les TVIM. S'inspirant des modèles préexistants dans le cancer du sein <sup>49</sup>, le groupe *MD Anderson Cancer Center* (MDA) propose ainsi une classification moléculaire comprenant trois catégories <sup>50</sup> : basale, luminale et p53-like. Chacune des catégories diffère de par son potentiel invasif, de par la survie globale et de par sa réponse à la chimiothérapie.

Ainsi, une tumeur vésicale appartenant à la catégorie basale possède des biomarqueurs associés aux cellules souches et à la transition épithélio-mésenchymateuse, lui conférant un haut potentiel invasif. On note alors dans ce groupe une survie diminuée, mais une bonne réponse à la chimiothérapie. Ce sont donc des tumeurs intrinsèquement agressives mais bonnes candidates au traitement systémique à base de sels de platine.

Les cellules cancéreuses de la catégorie luminale ont recours à d'autres voies de signalisation et possèdent plutôt des caractéristiques histopathologiques de type papillaire, similaires à celles des cellules retrouvées dans les TVNIM. Ceci laisse à penser que les TVMI de la catégorie luminale sont issues d'une progression d'une tumeur initialement non musculo-invasive. Ce groupe de tumeur présente par ailleurs un potentiel invasif moindre avec une meilleure survie et une bonne réponse à la chimiothérapie.

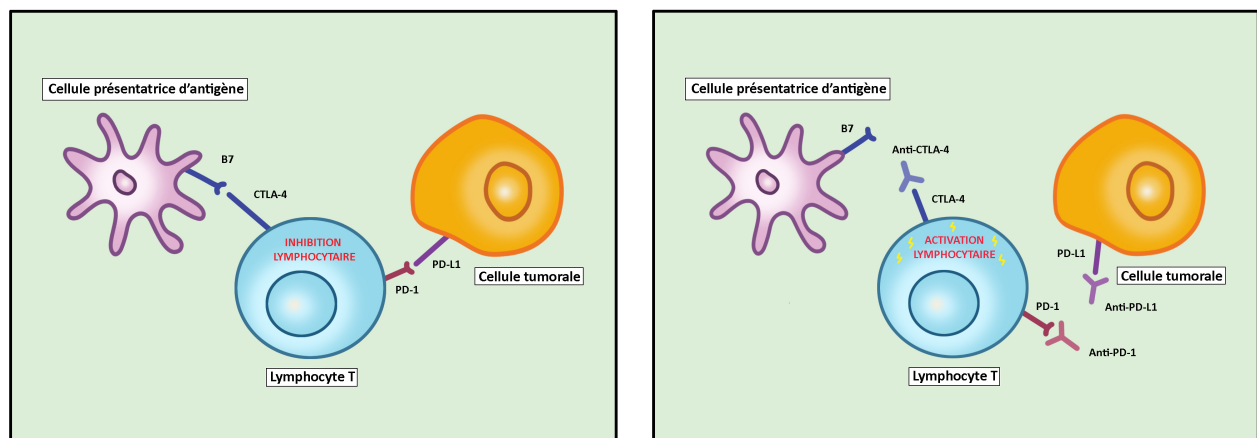
Un sous-groupe des tumeurs lumineales donne lieu à une troisième catégorie dénommée p53-like. Ces tumeurs présentent des mutations génétiques similaires à celles retrouvées dans la catégorie luminale et sont donc intrinsèquement moins agressives que les tumeurs de la catégorie basale. Toutefois, les tumeurs p53-like expriment une résistance à la chimiothérapie, rendant ainsi plus complexe leur traitement.

Par analogie, il a été tenté d'appliquer une sous-classification similaire pour les TVNIM. Bien que prometteurs, les résultats ne sont pas encore tout à fait probants <sup>51</sup>, ceci soit en raison d'une mauvaise sélection des marqueurs moléculaires testés, soit en raison d'un manque de puissance statistique. Ainsi, aucune sous-classification moléculaire des TVNIM n'est à ce jour recommandée en pratique courante, tant sur le plan diagnostique que dans le suivi des patients <sup>25</sup>.

Bien que ces marqueurs puissent potentiellement être très précis dans la prédiction de l'évolution des TVNIM, leur usage demeure à ce stade relativement coûteux. Ainsi, dans notre époque marquée par une élévation constante des frais liés à la santé, le recours à un marqueur pronostic aussi fiable et bon marché tel que la sous-classification histopathologique T1 semble à ce stade plus adéquat.

Toujours dans l'effort d'optimiser la prise en charge des tumeurs vésicales, et sous l'inspiration des traitements utilisés pour d'autres types de cancers, de nombreux essais cliniques ont tenté d'évaluer l'efficacité de l'immunothérapie par inhibiteurs de *checkpoints* dans le cancer de la vessie <sup>52</sup>.

Les lymphocytes T sont dotés de voies de signalisations inhibitrices essentielles pour la lutte contre l'auto-immunité dans notre organisme. Par exemple l'activation de la voie PD-1 (*Programmed Cell Death 1*) provoque une inhibition du lymphocyte T cytotoxique et empêche son activation <sup>53</sup>. Dans la carcinogenèse, les cellules tumorales parviennent à échapper au système immunitaire en activant ces voies de signalisation inhibitrices <sup>54</sup>. Il a en effet été remarqué que de nombreuses cellules tumorales expriment le ligand du récepteur PD-1 (PD-L1) à leur surface <sup>55</sup>. Avec des anticorps ciblant ces voies de signalisations, l'immunothérapie par inhibiteurs de *checkpoints* s'est révélée efficace dans le traitement de plusieurs cancers, notamment pour les TVIM métastatiques <sup>56</sup> (Figure 7).



**Figure 7 : À gauche, échappement des cellules tumorales au système immunitaire par inhibition des lymphocytes T. À droite, rétablissement de la réponse immunitaire grâce aux inhibiteurs de *checkpoints*. © Pierre Jeandin**

Bien que les résultats des différents essais soient encore hétérogènes, le taux d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales et leur environnement semblent être le biomarqueur le plus fiable pour prédire la réponse à l'immunothérapie par inhibiteurs de *checkpoints* <sup>57</sup>. Ainsi, le status PD-L1 de la tumeur est de plus en plus souvent rapporté par les uro-pathologues après l'analyse des copeaux de vessie prélevés lors de la résection des TVIM.

L'immunothérapie a déjà sa place dans le traitement des TVNIM depuis des décennies avec la BCG-thérapie. Son mécanisme d'action est peu clair, mais il semblerait que l'exposition au BCG soit à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité donnant lieu à une réponse immunitaire contre les cellules tumorales vésicales <sup>58</sup>. Les inhibiteurs de *checkpoints* ne font quant à eux pas encore partie des recommandations européennes d'urologie dans le traitement des TVNIM.

Parmi les essais cliniques en cours, une étude de phase III randomisée contrôlée (MK3475-676) se déroule actuellement aux Hôpitaux universitaires de Genève afin d'étudier l'efficacité et la sécurité du Pembrolizumab (anticorps anti-PD-L1) intraveineux associé à des instillations intravésicales de BCG pour les TVNIM à haut risque persistantes après une induction de BCG. Un essai de phase II (KEYNOTE-057) avait montré des résultats encourageants avec un taux de réponse complète de 39 % à trois mois pour des TVNIM à haut risque non-répondant à la BCG-thérapie <sup>59</sup>.

L'analyse du statut PD-L1 sur les copeaux de tumeurs vésicales peut tout à fait être associée à la sous-classification anatomique des TVNIM et son utilisation semble prometteuse pour un cheminement vers une prise en charge personnalisée du patient et de son cancer.

## 7. Conclusion

La prise en charge des TVNIM est un dilemme thérapeutique pour l'urologue vu le comportement très hétérogène de ce groupe de tumeurs. Alors que de nombreux efforts ont été entrepris pour obtenir des outils pronostics modernes et performants mais coûteux, l'invasion de la musculaire muqueuse semble toujours être un facteur pronostique essentiel peu onéreux pour prédire le comportement biologique des tumeurs vésicales de stade T1. Ainsi, la sous-classification histopathologique des TVNIM de stade T1 utilisée depuis plusieurs décennies, et désormais ancrée dans la pratique clinique de nombreux uro-pathologues, paraît être un outil pronostic simple et robuste. Il est donc vivement recommandé de consigner précisément le stade tumoral (T1a, T1b, T1c) dans les rapports d'anatomo-pathologie pour chaque patient, afin de cibler son traitement et son suivi en fonction du risque de sa maladie. Dans l'ère de l'oncologie moderne, pourquoi ne pas poursuivre le cheminement vers une médecine personnalisée, notamment par le biais d'une sous-classification histopathologique certes ancienne, mais significativement efficace?



## 8. Bibliographie

- (1) Jemal, A.; Bray, F.; Center, M. M.; Ferlay, J.; Ward, E.; Forman, D. Global Cancer Statistics. *CA. Cancer J. Clin.* **2011**, *61* (2), 69–90.
- (2) Patriarca, C.; Hurle, R.; Moschini, M.; Freschi, M.; Colombo, P.; Colecchia, M.; Ferrari, L.; Guazzoni, G.; Conti, A.; Conti, G.; Lucianò, R.; Magnani, T.; Colombo, R. Usefulness of PT1 Substaging in Papillary Urothelial Bladder Carcinoma. *Diagn. Pathol.* **2016**, *11*, 6.
- (3) Martin-Doyle, W.; Leow, J. J.; Orsola, A.; Chang, S. L.; Bellmunt, J. Improving Selection Criteria for Early Cystectomy in High-Grade T1 Bladder Cancer: A Meta-Analysis of 15,215 Patients. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2015**, *33* (6), 643–650.
- (4) Hautmann, R. E.; Volkmer, B. G.; Gust, K. Quantification of the Survival Benefit of Early versus Deferred Cystectomy in High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (T1 G3). *World J. Urol.* **2009**, *27* (3), 347–351.
- (5) Caviezel, A.; Pelte, M.-F.; Fateri, F.; Iselin, C. [The therapeutic dilemma of the early invasive bladder cancer]. *Rev. Med. Suisse* **2005**, *1* (44), 2849–2850, 2853.
- (6) Klaassen, Z.; Kamat, A. M.; Kassouf, W.; Gontero, P.; Villavicencio, H.; Bellmunt, J.; van Rhijn, B. W. G.; Hartmann, A.; Catto, J. W. F.; Kulkarni, G. S. Treatment Strategy for Newly Diagnosed T1 High-Grade Bladder Urothelial Carcinoma: New Insights and Updated Recommendations. *Eur. Urol.* **2018**, *74* (5), 597–608.
- (7) Smits, G.; Schaafsma, E.; Kiemeny, L.; Caris, C.; Debruyne, F.; Witjes, J. A. Microstaging of PT1 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Identification of Subgroups with Distinct Risks of Progression. *Urology* **1998**, *52* (6), 1009–1013; discussion 1013-1014.
- (8) Orsola, A.; Trias, I.; Raventós, C. X.; Español, I.; Cecchini, L.; Búcar, S.; Salinas, D.; Orsola, I. Initial High-Grade T1 Urothelial Cell Carcinoma: Feasibility and Prognostic Significance of Lamina Propria Invasion Microstaging (T1a/b/c) in BCG-Treated and BCG-Non-Treated Patients. *Eur. Urol.* **2005**, *48* (2), 231–238; discussion 238.
- (9) Antoni, S.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Znaor, A.; Jemal, A.; Bray, F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur. Urol.* **2017**, *71* (1), 96–108.

- (10) Tanagho, E.; Nguyen, H. Chapter 21. Urothelial Carcinoma: Cancers of the Bladder, Ureter, & Renal Pelvis. In *Smith & Tanagho's General Urology*; 2013; pp 310–325.
- (11) Ligue suisse contre le cancer. Le cancer en Suisse: les chiffres. **2020**.
- (12) Freedman, N. D.; Silverman, D. T.; Hollenbeck, A. R.; Schatzkin, A.; Abnet, C. C. Association between Smoking and Risk of Bladder Cancer among Men and Women. *JAMA* **2011**, *306* (7), 737–745.
- (13) van Osch, F. H.; Jochems, S. H.; van Schooten, F.-J.; Bryan, R. T.; Zeegers, M. P. Quantified Relations between Exposure to Tobacco Smoking and Bladder Cancer Risk: A Meta-Analysis of 89 Observational Studies. *Int. J. Epidemiol.* **2016**, *45* (3), 857–870.
- (14) Guy, L. Les tumeurs de vessie d'origine professionnelle. *Prog. En Urol. FMC* **2007**, *17* (4), 18–24.
- (15) Burger, M.; Catto, J. W. F.; Dalbagni, G.; Grossman, H. B.; Herr, H.; Karakiewicz, P.; Kassouf, W.; Kiemeny, L. A.; La Vecchia, C.; Shariat, S.; Lotan, Y. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *Eur. Urol.* **2013**, *63* (2), 234–241.
- (16) Mostafa, M. H.; Sheweita, S. A.; O'Connor, P. J. Relationship between Schistosomiasis and Bladder Cancer. *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12* (1), 97–111.
- (17) Abern, M. R.; Dude, A. M.; Tsivian, M.; Coogan, C. L. The Characteristics of Bladder Cancer after Radiotherapy for Prostate Cancer. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* **2013**, *31* (8), 1628–1634.
- (18) Brierley, J.; Gospodarowicz, M.; Wittekind, C. *TNM Classification of Malignant Tumours. UICC International Union Against Cancer.*, 8th Edition.; Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA, 2017.
- (19) Rouprêt, M.; Seisen, T.; Compérat, E.; Larré, S.; Mazerolles, C.; Gobet, F.; Fétissov, F.; Fromont, G.; Safsaf, A.; d'Arcier, B. F.; Celhay, O.; Validire, P.; Rozet, F.; Irani, J.; Soulié, M.; Pfister, C.; Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Prognostic Interest in Discriminating Muscularis Mucosa Invasion (T1a vs T1b) in Nonmuscle Invasive Bladder Carcinoma: French National Multicenter Study with Central Pathology Review. *J. Urol.* **2013**, *189* (6), 2069–2076.
- (20) Mhawech, P.; Iselin, C.; Pelte, M.-F. Value of Immunohistochemistry in Staging T1 Urothelial Bladder Carcinoma. *Eur. Urol.* **2002**, *42* (5), 459–463.

- (21) van Rhijn, B. W. G.; van der Kwast, T. H.; Alkhateeb, S. S.; Fleshner, N. E.; van Leenders, G. J. L. H.; Bostrom, P. J.; van der Aa, M. N. M.; Kakiashvili, D. M.; Bangma, C. H.; Jewett, M. A. S.; Zlotta, A. R. A New and Highly Prognostic System to Discern T1 Bladder Cancer Substage. *Eur. Urol.* **2012**, *61* (2), 378–384.
- (22) Compérat, E. M.; Burger, M.; Gontero, P.; Mostafid, A. H.; Palou, J.; Rouprêt, M.; van Rhijn, B. W. G.; Shariat, S. F.; Sylvester, R. J.; Zigeuner, R.; Babjuk, M. Grading of Urothelial Carcinoma and The New “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016.” *Eur. Urol. Focus* **2019**, *5* (3), 457–466.
- (23) Babjuk, M.; Burger, M.; Compérat, E. M.; Gontero, P.; Mostafid, A. H.; Palou, J.; van Rhijn, B. W. G.; Rouprêt, M.; Shariat, S. F.; Sylvester, R.; Zigeuner, R.; Capoun, O.; Cohen, D.; Escrig, J. L. D.; Hernández, V.; Peyronnet, B.; Seisen, T.; Soukup, V. European Association of Urology Guidelines on Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur. Urol.* **2019**, *76* (5), 639–657.
- (24) Yafi, F. A.; Brimo, F.; Steinberg, J.; Aprikian, A. G.; Tanguay, S.; Kassouf, W. Prospective Analysis of Sensitivity and Specificity of Urinary Cytology and Other Urinary Biomarkers for Bladder Cancer. *Urol. Oncol.* **2015**, *33* (2), 66.e25-31.
- (25) Rouprêt, M.; Pignot, G.; Masson-Lecomte, A.; Compérat, E.; Audenet, F.; Roumiguié, M.; Houédé, N.; Larré, S.; Brunelle, S.; Xylinas, E.; Neuzillet, Y.; Méjean, A. Recommandations Françaises Du Comité de Cancérologie de l’AFU – Actualisation 2020-2022 : Tumeurs de La Vessie. *Prog. En Urol.* **2020** *30*, S1–S58.
- (26) Datta, S. N.; Allen, G. M.; Evans, R.; Vaughton, K. C.; Lucas, M. G. Urinary Tract Ultrasonography in the Evaluation of Haematuria—a Report of over 1,000 Cases. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* **2002**, *84* (3), 203–205.
- (27) Sylvester, R. J.; van der Meijden, A. P. M.; Oosterlinck, W.; Witjes, J. A.; Bouffoux, C.; Denis, L.; Newling, D. W. W.; Kurth, K. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *Eur. Urol.* **2006**, *49* (3), 466–465; discussion 475-477.
- (28) Bordier, B.; Malavaud, B. Résection endoscopique des tumeurs vésicales. *EMC - Techniques chirurgicales - Urologie*. 2013, pp 1-8 (Article 41-163).

- (29) Brausi, M.; Collette, L.; Kurth, K.; van der Meijden, A. P.; Oosterlinck, W.; Witjes, J. A.; Newling, D.; Bouffoux, C.; Sylvester, R. J.; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the Recurrence Rate at First Follow-up Cystoscopy after TUR in Stage Ta T1 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Combined Analysis of Seven EORTC Studies. *Eur. Urol.* **2002**, *41* (5), 523–531.
- (30) Cumberbatch, M. G. K.; Foerster, B.; Catto, J. W. F.; Kamat, A. M.; Kassouf, W.; Jubber, I.; Shariat, S. F.; Sylvester, R. J.; Gontero, P. Repeat Transurethral Resection in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur. Urol.* **2018**, *73* (6), 925–933.
- (31) Perlis, N.; Zlotta, A. R.; Beyene, J.; Finelli, A.; Fleshner, N. E.; Kulkarni, G. S. Immediate Post-Transurethral Resection of Bladder Tumor Intravesical Chemotherapy Prevents Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Recurrences: An Updated Meta-Analysis on 2548 Patients and Quality-of-Evidence Review. *Eur. Urol.* **2013**, *64* (3), 421–430.
- (32) Oddens, J.; Brausi, M.; Sylvester, R.; Bono, A.; van de Beek, C.; van Andel, G.; Gontero, P.; Hoeltl, W.; Turkeri, L.; Marreaud, S.; Collette, S.; Oosterlinck, W. Final Results of an EORTC-GU Cancers Group Randomized Study of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin in Intermediate- and High-Risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder: One-Third Dose versus Full Dose and 1 Year versus 3 Years of Maintenance. *Eur. Urol.* **2013**, *63* (3), 462–472.
- (33) Tan, W. S.; Panchal, A.; Buckley, L.; Devall, A. J.; Loubière, L. S.; Pope, A. M.; Feneley, M. R.; Cresswell, J.; Issa, R.; Mostafid, H.; Madaan, S.; Bhatt, R.; McGrath, J.; Sangar, V.; Griffiths, T. R. L.; Page, T.; Hodgson, D.; Datta, S. N.; Billingham, L. J.; Kelly, J. D. Radiofrequency-Induced Thermo-Chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *Eur. Urol.* **2019**, *75* (1), 63–71.
- (34) Benacka, M.; Benamran, D. A.; Wirth, G.; Iselin, C. E. [Intravesical microwave thermo-chemotherapy for the treatment of non-invasive bladder cancer]. *Rev. Med. Suisse* **2017**, *13* (585), 2087–2091.
- (35) Arends, T. J. H.; Nativ, O.; Maffezzini, M.; de Cobelli, O.; Canepa, G.; Verweij, F.; Moskovitz, B.; van der Heijden, A. G.; Witjes, J. A. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur. Urol.* **2016**, *69* (6), 1046–1052.

- (36) Gontero, P.; Sylvester, R.; Pisano, F.; Joniau, S.; Vander Eeckt, K.; Serretta, V.; Larré, S.; Di Stasi, S.; Van Rhijn, B.; Witjes, A. J.; Grotenhuis, A. J.; Kiemeny, L. A.; Colombo, R.; Briganti, A.; Babjuk, M.; Malmström, P.-U.; Oderda, M.; Irani, J.; Malats, N.; Baniel, J.; Mano, R.; Cai, T.; Cha, E. K.; Ardelt, P.; Varkarakis, J.; Bartoletti, R.; Spahn, M.; Johansson, R.; Frea, B.; Soukup, V.; Xylinas, E.; Dalbagni, G.; Kames, R. J.; Shariat, S. F.; Palou, J. Prognostic Factors and Risk Groups in T1G3 Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients Initially Treated with Bacillus Calmette-Guérin: Results of a Retrospective Multicenter Study of 2451 Patients. *Eur. Urol.* **2015**, *67* (1), 74–82.
- (37) Ge, P.; Wang, L.; Lu, M.; Mao, L.; Li, W.; Wen, R.; Lin, J.; Wang, J.; Chen, J. Oncological Outcome of Primary and Secondary Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci. Rep.* **2018**, *8* (1), 7543.
- (38) Fleury, N.; Iselin, C. Dérivations urinaires cutanées continentes cathétérissables : indications et suivi à moyen terme. *Médecine Hygiène* **2004**, *62*, 2407–2410.
- (39) Millán-Rodríguez, F.; Chéchile-Toniolo, G.; Salvador-Bayarri, J.; Huguet-Pérez, J.; Vicente-Rodríguez, J. Upper Urinary Tract Tumors after Primary Superficial Bladder Tumors: Prognostic Factors and Risk Groups. *J. Urol.* **2000**, *164* (4), 1183–1187.
- (40) Rouprêt, M.; Seisen, T.; Compérat, E.; Larré, S.; Mazerolles, C.; Gobet, F.; Fétissof, F.; Fromont, G.; Safsaf, A.; d'Arcier, B. F.; Celhay, O.; Validire, P.; Rozet, F.; Irani, J.; Soulié, M.; Pfister, C.; Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Prognostic Interest in Discriminating Muscularis Mucosa Invasion (T1a vs T1b) in Nonmuscle Invasive Bladder Carcinoma: French National Multicenter Study with Central Pathology Review. *J. Urol.* **2013**, *189* (6), 2069–2076.
- (41) Chen, G.; Yang, T.; Shao, Q.; Zhang, M.; Yang, B.; Zhang, P.; Fan, J. Sub-Staging-Specific Differences in Recurrence-Free, Progression-Free, and Cancer-Specific Survival for Patients with T1 Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol. Int.* **2020**, *104* (7–8), 580–586.
- (42) Cottrell, L.; Naim, E. R.; Hair, M. Consistency of Microstaging PT1 Bladder Transitional Cell Carcinoma. *J. Clin. Pathol.* **2007**, *60* (6), 735–736.
- (43) Turan, T.; Efilöglu, Ö.; Günaydin, B.; Özkanlı, Ş.; Nikerel, E.; Atiş, G.; Çaşkurlu, T.; Yildirim, A. Comparative Differences between T1a/b and T1e/m as Substages in T1 Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Int. Braz J Urol Off. J. Braz. Soc. Urol.* **2018**, *44* (2), 267–272.

- (44) Colombo, R.; Hurle, R.; Moschini, M.; Freschi, M.; Colombo, P.; Colecchia, M.; Ferrari, L.; Lucianò, R.; Conti, G.; Magnani, T.; Capogrosso, P.; Conti, A.; Pasini, L.; Burgio, G.; Guazzoni, G.; Patriarca, C. Feasibility and Clinical Roles of Different Substaging Systems at First and Second Transurethral Resection in Patients with T1 High-Grade Bladder Cancer. *Eur. Urol. Focus* **2018**, *4* (1), 87–93.
- (45) Bol, M. G.; Baak, J. P.; Buhr-Wildhagen, S.; Kruse, A.-J.; Kjellevold, K. H.; Janssen, E. A.; Mestad, O.; Øgreid, P. Reproducibility and Prognostic Variability of Grade and Lamina Propria Invasion in Stages Ta, T1 Urothelial Carcinoma of the Bladder. *J. Urol.* **2003**, *169* (4), 1291–1294.
- (46) Kramer, M. W.; Altieri, V.; Hurle, R.; Lusuardi, L.; Merseburger, A. S.; Rassweiler, J.; Struck, J. P.; Hermann, T. R. W. Current Evidence of Transurethral En-Bloc Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Eur. Urol. Focus* **2017**, *3* (6), 567–576.
- (47) Cheng, L.; Neumann, R. M.; Weaver, A. L.; Spotts, B. E.; Bostwick, D. G. Predicting Cancer Progression in Patients with Stage T1 Bladder Carcinoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **1999**, *17* (10), 3182–3187.
- (48) Brimo, F.; Wu, C.; Zeizafoun, N.; Tanguay, S.; Aprikian, A.; Mansure, J. J.; Kassouf, W. Prognostic Factors in T1 Bladder Urothelial Carcinoma: The Value of Recording Millimetric Depth of Invasion, Diameter of Invasive Carcinoma, and Muscularis Mucosa Invasion. *Hum. Pathol.* **2013**, *44* (1), 95–102.
- (49) Damrauer, J. S.; Hoadley, K. A.; Chism, D. D.; Fan, C.; Tiganelli, C. J.; Wobker, S. E.; Yeh, J. J.; Milowsky, M. I.; Iyer, G.; Parker, J. S.; Kim, W. Y. Intrinsic Subtypes of High-Grade Bladder Cancer Reflect the Hallmarks of Breast Cancer Biology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2014**, *111* (8), 3110–3115.
- (50) Choi, W.; Czerniak, B.; Ochoa, A.; Su, X.; Siefker-Radtke, A.; Dinney, C.; McConkey, D. J. Intrinsic Basal and Luminal Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Nat. Rev. Urol.* **2014**, *11* (7), 400–410.
- (51) Guo, C. C.; Czerniak, B. Bladder Cancer in the Genomic Era. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **2019**, *143* (6), 695–704.
- (52) Ribas, A. Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373* (16), 1490–1492.

- (53) Boussiotis, V. A. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N. Engl. J. Med.* **2016**, 375 (18), 1767–1778.
- (54) Fakhrejahani, F.; Tomita, Y.; Maj-Hes, A.; Trepel, J. B.; De Santis, M.; Apolo, A. B. Immunotherapies for Bladder Cancer: A New Hope. *Curr. Opin. Urol.* **2015**, 25 (6), 586–596.
- (55) Dong, H.; Strome, S. E.; Salomao, D. R.; Tamura, H.; Hirano, F.; Flies, D. B.; Roche, P. C.; Lu, J.; Zhu, G.; Tamada, K.; Lennon, V. A.; Celis, E.; Chen, L. Tumor-Associated B7-H1 Promotes T-Cell Apoptosis: A Potential Mechanism of Immune Evasion. *Nat. Med.* **2002**, 8 (8), 793–800.
- (56) Lenfant, L.; Aminsharifi, A.; Seisen, T.; Rouprêt, M. Current Status and Future Directions of the Use of Novel Immunotherapeutic Agents in Bladder Cancer: *Curr. Opin. Urol.* **2020**, 30 (3), 428–440.
- (57) Carosella, E. D.; Ploussard, G.; LeMaout, J.; Desgrandchamps, F. A Systematic Review of Immunotherapy in Urologic Cancer: Evolving Roles for Targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G. *Eur. Urol.* **2015**, 68 (2), 267–279.
- (58) Adam, S. M.; Derré, L.; Jichlinski, P.; Lucca, I. [Immunotherapy: a revolution in the management of urothelial bladder cancer?]. *Rev. Med. Suisse* **2017**, 13 (585), 2074–2078.
- (59) Balar, A. V.; Kulkarni, G. S.; Uchio, E. M.; Boormans, J.; Mourey, L.; Krieger, L. E. M.; Singer, E. A.; Bajorin, D. F.; Kamat, A. M.; Grivas, P.; Seo, H. K.; Nishiyama, H.; Konety, B. R.; Nam, K.; Kapadia, E.; Frenkl, T. L.; De Wit, R. Keynote 057: Phase II Trial of Pembrolizumab (Pembro) for Patients (Pts) with High-Risk (HR) Nonmuscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin (BCG). *J. Clin. Oncol.* **2019**, 37 (7\_suppl), 350–350.