

# Neinvazivní biomarkery v diagnostice a sledování nádorů močového měchýře

## Non-invasive urinary biomarkers in the diagnosis and monitoring of bladder cancer

**Hlavní stanovisko práce:** Neinvazivní biomarkery v moči představují slibnou alternativu ke stávajícím diagnostickým metodám nádorů močového měchýře. Cílem práce je představit hlavní dostupné biomarkery, zhodnotit jejich přínos a možnosti využití v diagnostice a sledování.

**Major statement:** Non-invasive urinary biomarkers represent a promising alternative to current diagnostic methods for bladder cancer. This study aims to present the main available biomarkers, evaluate their benefits, and assess their potential use in diagnosis and patient monitoring.

**Souhrn:** Nádory močového měchýře představují celosvětově časté onemocnění. Mnohdy se jedná o recidivující nádory s nutností dlouhodobého sledování, což z nich činí nádory s vysokou prevalencí. Základní diagnostickou metodou je cystoskopie, která je nezbytná i v rámci sledování. V obou případech, v diagnostice i dispenzarizaci, tedy využíváme invazivní metodu s nezanedbatelným rizikem komplikací. Jediným doporučeným neinvazivním vyšetřením je cytologie moči. Limitace cystoskopie a cytologie moči motivují výzkum celé řady neinvazivních biomarkerů detekovaných v moči s cílem nalezení dostatečně senzitivního a specifického vyšetření, které by bylo možné využít nejen v diagnostice a sledování nádorů močového měchýře. Doposud bylo na trh uvedeno několik biomarkerů vyskytujících se v přítomnosti nádorového postižení močového měchýře. V článku jsou představeni hlavní zástupci neinvazivních biomarkerů a jejich možné využití.

**Klíčová slova:** nádory močového měchýře – neinvazivní diagnostika – neinvazivní biomarker

**Summary:** Bladder tumors are a common disease worldwide. They are often recurrent tumors requiring long-term monitoring, making them highly prevalent. The primary diagnostic method is cystoscopy, which is also essential for follow-up. In both cases – diagnosis and surveillance – an invasive method is used, carrying a significant risk of complications. The only recommended non-invasive examination is urine cytology.

The limitations of cystoscopy and urine cytology drive research into various non-invasive urinary biomarkers to find a test that is sufficiently sensitive and specific for use not only in diagnosing but also in monitoring bladder tumors. Several biomarkers associated with bladder cancer have already been introduced to the market. This article presents the main representatives of non-invasive biomarkers and their potential applications.

**Key words:** bladder cancer – non-invasive diagnosis – non-invasive biomarker

**Barbora Žemličková<sup>1</sup>**

**Antonín Brisuda<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Urologické oddělení,  
Klaudiánova nemocnice,  
Oblastní nemocnice  
Mladá Boleslav, a.s.,  
nemocnice Středočeského kraje

<sup>2</sup> Urologická klinika 2. LF UK  
a FN Motol, Praha



**MUDr. Barbora Žemličková**

Urologické oddělení  
Klaudiánova nemocnice  
Oblastní nemocnice  
Mladá Boleslav, a.s.  
nemocnice Středočeského kraje  
třída Václava Klementa 147  
293 01 Mladá Boleslav 1  
barbora.zemlickova@gmail.com

Doručeno: 12. 3. 2025

Přijato: 15. 4. 2025

## Úvod

Miniinvasivita, tekuté biopsie, včasná diagnostika, cost-benefit – to jsou pojmy rezonující lékařskými obory. Pokrok ve vývoji molekulární biologie a moderních technologií mění diagnostiku a léčbu onkologických onemocnění, urologii nevyjímaje. Přesto je doposud jedinou doporučenou neinvazivní metodou v diagnostice nádorů močového měchýře cytologie moči, která však má své limity.

Diagnostika nádorů močového měchýře se opírá o cystoskopii, efektivní, ale invazivní vyšetření, které je pro pacienta nekomfortní, nese rizika komplikací a je finančně nákladné [1]. Ekonomická zátěž je navíc umocněna faktem, že se v případě neinvazivního nádoru močového měchýře jedná až v 80 % o recidivující onemocnění vyžadující dlouhodobé až celoživotní sledování [2].

Limitace konvenčních diagnostických metod a snadná proveditelnost odběru moči vybízí k výzkumu močových biomarkerů již s několika slibnými zástupci na trhu. Potenciální využití neinvazivních biomarkerů může zahrnovat zpřesnění diagnostiky, časnou detekci onemocnění u rizikové populace, redukci invazivních vyšetření v diagnostice i sledování, detekci recidivy onemocnění ještě ve stadiu mikroskopického poškození, předpověď vývoje onemocnění, event. odpovědi na intravezikální terapii [3]. V současné době však není žádný moderní neinvazivní biomarker dle Evropské urologické společnosti (EAU – European Association of Urology) doporučen [4].

## Diagnostika nádorů močového měchýře

Základními metodami v diagnostice a sledování nádorů močového měchýře jsou cystoskopie a cytologie moči, v případě podezření na přítomnost nádoru následované transuretrální resekcí (TUR) močového měchýře [4]. Znalost validity diagnostických metod ve smyslu senzitivity a specifity je zásadní v jejich využití v klinické praxi.

### Cystoskopie

Nezbytnou metodou v diagnostice a sledování nádorů močového měchýře nadále zůstává cystoskopie, a tedy invazivní vyšetření dolních močových cest. Dle současných doporučení EAU ji nelze nahradit samotnou cytologií či jiným neinvazivním vyšetřením moči [4].

Senzitivita cystoskopie s použitím bílého světla je v detekci všech nádorů močového měchýře 76 %, přičemž v detekci papilárních lézí dobře (LG – low-grade) i špatně diferencovaných (HG – high-grade) dosahuje 86 %, ale v diagnostice carcinoma *in situ* (CIS) klesá až na 55 % [5]. Specifita cystoskopie je udávána v širokém rozmezí 64–100 %, což může představovat vysoké riziko falešně pozitivních výsledků [6]. V kontextu diagnostiky nádorů močového měchýře poté představuje nedostatečná senzitivita riziko přehlédnutí nádoru, a naopak falešně pozitivní výsledek nadbytečnou indikaci k TUR či biopsii,

a tedy operačnímu výkonu s nutností anestezie a všemi doprovodnými riziky.

Hlavními limitacemi cystoskopie jsou tedy subjektivní hodnocení, které závisí na zkušenosti vyšetřujícího, od čehož se odvíjí i její senzitivita a specifita a její invazivní charakter.

Zvýšení senzitivity v detekci HG plochých lézí lze dosáhnout použitím doplňkových zobrazovacích technik – fotodynamická diagnostika (PDD – photodynamic diagnosis) metodou fluorescenční cystoskopie či úzkopásmového zobrazení (NBI – narrow band imaging) [5,7]. Při fluorescenční cystoskopii do močového měchýře s předstihem aplikujeme roztok kyseliny aminolevulové či hexaminolevulinátu. V nádorových buňkách z nich vznikají a ve zvýšeném množství se akumulují protoporfyriny a především protoporfyrin IX. Jedná se o fluorescenční látku, která se následně při použití modrého světla zobrazí jasně červenou barvou, čímž usnadňuje identifikaci nádoru [8]. Vzhledem k organizační a finanční náročnosti však nemusí být snadné PDD do běžné praxe implementovat [9]. Další možností zvýšení senzitivity cystoskopie je využití NBI. Princip NBI je založen na využití úzkého spektra světla, které je vysoce absorbované hemoglobinem, což zvýrazní vaskularizaci nádorem poškozené sliznice [7].

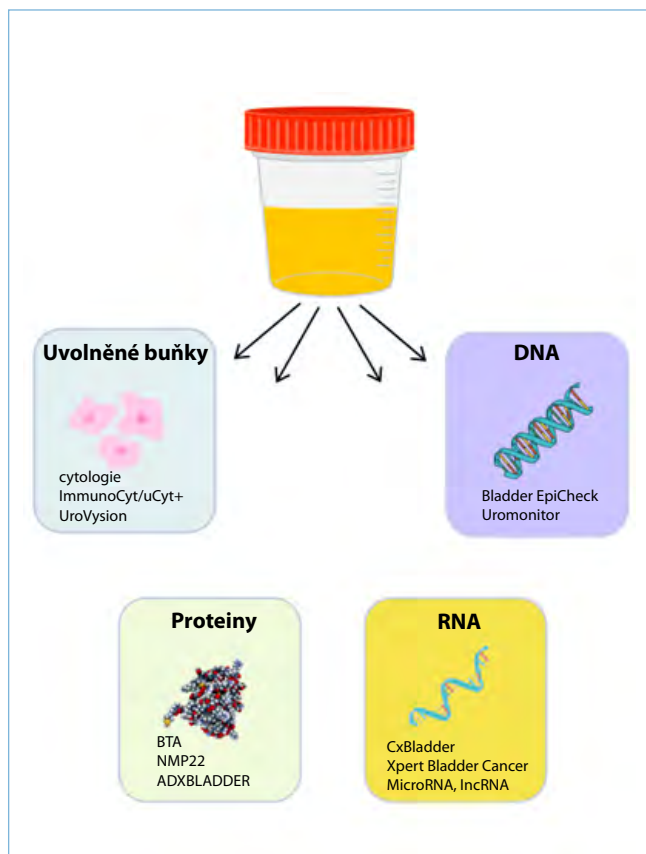
Ve snaze eliminovat lidský faktor při cystoskopii jsou zkoumány možnosti využití umělé inteligence (AI – artificial intelligence). AI sice dle dostupných studií dokáže v detekci nádorů předčit člověka, nicméně studie byly prováděny na statických obrazech, což neodpovídá reálnému provedení cystoskopie. Využití AI při cystoskopii v reálném čase je též ve fázi výzkumu [10].

### Cytologie

Jediným doporučeným neinvazivním biomarkerem v diagnostice nádorů močového měchýře je v současné době cytologie moči standardizovaně hodnocená dle tzv. Pařížského systému. Aktuální verze Pařížské klasifikace z roku 2022 rozlišuje pět kategorií cytologie moči dle přítomných cytomorfolických změn:

1. nediagnostický nález;
2. negativní nález pro uroteliální karcinom;
3. atypické uroteliální buňky;
4. podezření na HG uroteliální karcinom;
5. HG/G3 (grade 3) uroteliální karcinom [11].

Cytologii však nelze využít jako samostatnou diagnostickou metodu a uplatňuje se především jako doplňková metoda k cystoskopickému vyšetření. Její výhodou je vysoká specifita udávaná přes 90 %, nevýhodou je však senzitivita, která je u dobře diferencovaných nádorů udávána obvykle < 20 % [12,13]. U níže diferencovaných nádorů bývá senzitivita vyšší, dle studií se pohybuje v rozmezí 54–84 %, což ale stále znamená, že až 46 % HG nádorů močového měchýře nemusí být pomocí cytologie detekováno [13,14]. Dalším úskalím



**Obr. 1. Druhy biomarkerů detekovatelných v moči.**

Fig. 1. Types of biomarkers detectable in the urine.

cytologie moči je její hodnocení, které se odvíjí od kvality odebraného vzorku a zkušeností vyšetřujícího patologa.

I v případě cytologie jsou vyvíjeny snahy využít AI a dostupné studie vykazují slibné výsledky. Sanghvi et al. hodnotili pomocí AI celkem 2 405 cytologických preparátů. V průměru na digitálním snímku sklíčka detekovali 36 000 buněk, z čehož 5 400 bylo uroteliálních. Vyhodnocení jednoho celého sklíčka trvalo v průměru 8 min. Jejich algoritmus dosahuje pro detekci HG nádoru senzitivity 79,5 %, specifity 84,5 % a AUC (area under curve) 88 % [15].

Cystoskopie (s využitím NBI, PDD, nebo bez něj) s cytologií moči sice nadále zůstávají zlatým standardem v diagnostice nádorů močového měchýře, obě metody však mají svá úskalí. Cystoskopie je sice senzitivní metoda v detekci papilárních lézí, ploché léze ale mohou být přehlédnuty a jedná se o invazivní vyšetření. Cytologie moči je neinvazivní, ale málo senzitivní především v detekci LG nádorů.

### Neinvazivní močové biomarkery

Limitace cystoskopie a cytologie moči motivují výzkum celé řady neinvazivních biomarkerů detekovaných v moči s cílem nalezení dostatečně senzitivního a specifického vyšetření. Doposud bylo Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA – U. S. Food and Drug Administration) schváleno několik

biomarkerů, u nichž studie nicméně neprokázaly dostatečné výsledky, nejsou využívány v běžné klinické praxi, a především nejsou doporučeny dle současných doporučení EAU [4]. Jedná se o kvantitativní a kvalitativní vyšetření proteinu jaderné matrix NMP22 (nuclear matrix protein 22), kvantitativní a kvalitativní vyšetření antigenu nádoru močového měchýře (BTA – bladder tumor antigen), UroVysion a ImmunoCyt/uCyt+. Všechny tyto biomarkery byly vyvinuty již v 90. letech minulého století nebo na přelomu tisíciletí. Je však nutné zmínit, že některé nové biomarkery jsou již nyní komerčně dostupné, aniž by bylo o schválení FDA usilováno [16].

Požadavky na senzitivitu, specifitu, pozitivní (PPV – positive predictive value) a negativní prediktivní hodnotu (NPV – negative predictive value) se odvíjí od klinické situace, ve které mají být biomarkery využity – zda se jedná o screening, diagnostiku či sledování, event. predikci recidivy či odpovědi na intravezikální terapii. V případě diagnostiky nádoru močového měchýře požadujeme od biomarkery především vysokou specifitu a PPV, abychom se vyvarovali co nejvíce falešně pozitivním výsledkům. U metod využívaných při sledování nádorů močového měchýře pak očekáváme vysokou specifitu i senzitivitu a NPV. Negativní výsledek takového biomarkery totiž umožňuje vynechat prozatím doporučená vyšetření, jako je cystoskopie během sledování, event. opakovaná transuretrální resekce (reTUR) [17].

Další požadavky, které na neinvazivní biomarkery máme, jsou snadno proveditelné vyšetření a jasná interpretace výsledků. Upřednostňujeme automatizované systémy před metodami závislými na zkušenostech vyšetřujícího.

Neinvazivní nádorové biomarkery mohou být různé povahy a může se jednat o nádorové buňky nebo různé molekuly – bílkoviny, nukleové kyseliny nebo metabolity uvolňované do moči z nádorových buněk, a následně detekované různými laboratorními technikami. V závislosti na látkách, které pomocí vyšetření detekujeme, můžeme neinvazivní biomarkery rozdělit pro lepší orientaci do skupin (obr. 1).

### Proteinové biomarkery

#### 1. Bladder Tumor Antigen – BTA (Polymedco, USA, 1997)

Prvním zástupcem proteinových biomarkerů je BTA. Test detekuje protein (komplementovému faktoru H příbuzný protein), který se podílí na regulaci imunitní odpovědi, čímž chrání nádorové buňky před imunitním systémem. Antigen je v moči detekován pomocí protilátek, které se na něj specificky váží [18]. Existují dvě metody stanovení proteinu v moči – laboratorní kvantitativní stanovení antigenu pomocí imunologické metody ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) BTA TRAK a kvalitativní test BTA stat, který je možno provést v ambulanci a výsledek máme k dispozici v řádu minut [19]. Oba testy jsou schváleny FDA pouze ve sledování pacientů s již diagnostikovaným nádorem močového měchýře.

**Tab. 1. Neinvazivní testy v diagnostice nádorů močového měchýře.**

Tab. 1. Non-invasive tests in the diagnosis of bladder cancer.

| Název testu                           | Senzitivita (%) |    | Specifická (%) | PPV (%) | NPV (%)   |
|---------------------------------------|-----------------|----|----------------|---------|-----------|
|                                       | LG              | HG |                |         |           |
| BTA stat [20,21]                      | 65–74           |    | 64–83          |         |           |
|                                       | 39              | 83 |                |         |           |
| NMP22 BladderChek* [26]               | 62–74           |    | 74–84          | 13–94   | 44–100    |
| ADXBLOODER [30]                       | 73              |    | 68,4           |         | 96,4      |
| ImmunoCyt/uCyt+ * [26]                | 77–91           |    | 68–83          |         |           |
| UroVysion [65]                        | 53              | 79 | 80             |         |           |
| Cxbladder Detect [33,34]              | 77–82           |    | 85–94          | 68      | 96        |
| Xpert Bladder Cancer Detection [57]   | 73–79           |    | 77–84          |         |           |
| Uromonitor, Uromonitor-V2* [47,49–53] | 62,9–93,1       |    | 86,8–99,4      | 75–93,2 | 83,6–98,8 |

\* V systematickém přehledu nebylo rozlišováno, zda studie zkoumaly využití biomarkerů v primární diagnostice či sledování.  
 LG – low-grade, HG – high-grade, PPV – pozitivní prediktivní hodnota, NPV – negativní prediktivní hodnota

Senzitivita, specifická, PPV a NPV testů BTA TRAK a BTA stat jsou uvedeny v tab. 1 a 2 [20–24].

## 2. Nuclear Matrix Protein 22 – NMP22 (Alere, Abbott Laboratories, USA, 2000)

Dalším neinvazivním proteinovým biomarkerem je NMP22. Proteiny ze skupiny NMP mají zásadní strukturální i funkční roli v buněčném jádře, kde se podílí na procesech od replikace DNA po regulaci genové exprese. U nádorových buněk se NMP22 vyskytuje oproti zdravému urotelu ve zvýšeném množství a uvolňuje se z nich při apoptóze [19]. K detekci NMP22 v moči byly postupně vyvinuty dvě metody – jako první kvantitativní stanovení pomocí laboratorní metody ELISA – Alere NMP22, a následně kvalitativní imunochromatické stanovení NMP22 BladderChek, které je potenciálně možné využít přímo v ordinaci [25]. Oba testy jsou schváleny FDA jak v diagnostice, tak ve sledování pacientů s nádorem močového měchýře. Senzitivita, specifická, PPV a NPV testu NMP22 BladderChek v diagnostice a sledování jsou uvedeny v tab. 1 a 2 [26].

Výhodou výše zmíněných proteinových biomarkerů je jejich snadná proveditelnost, což platí zejména pro imunochromatické kvalitativní stanovení (BTA stat, NMP22 BladderChek), které je možné provádět i přímo v ordinaci. Oba testy mají nicméně nižší senzitivitu, a to především v detekci LG nádorů. Navíc je zde vysoké riziko falešně pozitivních výsledků v důsledku benigních onemocnění, např. při infekci močových cest či litiáze [27,28].

## 3. ADXBLOODER

(Xiamen InnoDx Biotech, Čína, 2015)

ADXBLOODER je neinvazivní biomarker detekující bílkovinu MCM5, která je nezbytná pro buněčné dělení a u diferencovaných buněk urotelu se již běžně nevyskytuje. Nachází se však v buňkách uroteliálního karcinomu a odtud se uvolňuje do moči. Detekce bílkoviny MCM5 v rámci vyšetření ADXBLOODER je založena na metodě ELISA [29]. U vyšetření ADXBLOODER se opět setkáváme s nižší senzitivitou v diagnostice LG nádorů (tab. 1 a 2) [30,31]. Nevýhodou vyšetření ADXBLOODER je detekce MCM5 pomocí metody ELISA, která je časově náročnější a vyžaduje kvalifikovaný personál.

## Fluorescenčně značené biomarkery

Mezi biomarkery využívající fluorescenčního značení patří testy ImmunoCyt/uCyt+ a UroVysion.

### 1. ImmunoCyt/uCyt+

(Scimedx Corporation, USA, Kanada, 2000)

ImmunoCyt/uCyt+ je neinvazivní vyšetření založené na navázání fluorescenčně značených protilátek na glykoproteinové antigeny, které na svém povrchu vystavují nádorové buňky. Jedná se o mucinu podobný antigen (exprimován 71 % nádorových buněk TaaT1 nádorů močového měchýře) a karcioembryonální antigen; exprimován 90 % buněk Ta a T1 nádorů [32]. Náročnost provedení testu a závislost na zkušenosti patologa s vysokou variabilitou mezi vyšetřujícími limituje využívání v běžné praxi [25].

## 2. UroVysion

(Abbott Laboratories, USA, 2001)

UroVysion využívá metody fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH), pomocí které detekuje chromozomální změny obvykle přítomné v buňkách uroteliálního karcinomu. Jedná se o změny na chromozomech 3, 7, 17 a ztrátu oblasti na 9p21 (tedy delecii tumor supresorového genu p16) [16].

Nevýhoda biomarkerů využívajících fluorescenční značení obecně spočívá v jejich technické náročnosti.

### Neinvasivní testy založené na detekci RNA

V moči lze detekovat při nádoru močového měchýře ve zvýšeném množství různé molekuly RNA, čehož využívají konkrétně v detekci mRNA Cxbladder a Xpert Bladder Cancer.

## 1. Cxbladder

(Pacific Edge, Nový Zéland, 2013)

Cxbladder je neinvasivní test založený na detekci 5 mRNA v moči pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce (qPCR – quantitative polymerase chain reaction) nebo také označované jako real-time PCR. Jedná se o molekuly mRNA MDK (midkine), HOXA13 (homeobox A13), CDC2 (cell division cycle 2) známý také jako CDK1 (cyclin-dependent kinase 1), IGFBP5 (insulin-like growth factor binding protein 5) a CXCR2 (C-X-C motif chemokine receptor 2). Čtyři z těchto mRNA jsou spojovány s uroteliálními nádory (MDK, HOXA13, CDC2, IGFBP5), zatímco CXCR2 je biomarker zánětu, který

je v setu přidán k odlišení nádorové a zánětlivé etiologie, a tedy ke snížení falešné pozitivitu [33]. Senzitivita, specifita, PPV a NPV Cxbladder Detect a Monitor jsou uvedeny v tab. 1 a 2 [33–37].

## 2. Xpert Bladder Cancer Detection a Monitor (Cepheid, USA, 2016)

Xpert Bladder Cancer Detection a Monitor jsou neinvasivní metody založené na detekci 5 mRNA (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10), které jsou u nádoru močového měchýře exprimovány ve zvýšeném množství, pomocí qPCR. Obě metody – Xpert Bladder Cancer Detection i Monitor – detekují stejné mRNA, ale používají jiné mezní hodnoty a algoritmy tak, aby splňovaly požadavky na vyšetření využívané v diagnostice nebo sledování [38]. Senzitivita, specifita, PPV a NPV Xpert Bladder Cancer Detection a Monitor jsou uvedeny v tab. 1 a 2 [39–41].

Xpert Bladder Cancer představuje slibný neinvasivní biomarker, jehož přednostmi jsou vysoká senzitivita a specifita především v detekci HG nádorů, a rychlý automatizovaný systém, přičemž vyšetření trvá přibližně 90 min [42]. Slabou stránkou je nicméně nižší senzitivita detekce LG nádorů a vyšší cena.

Kromě mRNA je v moči možno detekovat i mikroRNA (miRNA) nebo dlouhé nekódující RNA (lncRNA – long non-coding RNA). MiRNA jsou malé nekódující RNA, které ovlivňují genovou expresi téměř všech bílkovin, vč. těch uplatňujících se v diferenciaci buněk, proliferaci a apoptóze. Změny

**Tab. 2. Neinvasivní testy ve sledování nádorů močového měchýře.**

Tab. 2. Non-invasive tests in bladder cancer surveillance.

| Název testu                             | Senzitivita (%) |           | Specifita (%) | PPV (%) | NPV (%)   |
|-----------------------------------------|-----------------|-----------|---------------|---------|-----------|
|                                         | LG              | HG        |               |         |           |
| BTA TRAK [16,22]                        | 50–62           |           | 68–87         | 45,4    | 88,4      |
| BTA stat [16,23,24]                     | 40–72           |           | 29–96         | 40–88   | 38–76,9   |
| NMP22 BladderChek [26]                  | 50–85           |           | 78–87         |         |           |
| ADXBLADDER [29,31]                      | 45–51,9         |           | 66,4–71       |         | 92–93     |
|                                         | 44,1            | 58,8–75,6 |               |         |           |
| ImmunoCyt/uCyt+* [26]                   | 77–91           |           | 68–83         |         |           |
| UroVysion [16]                          | 13–94           |           | 63–100        |         |           |
| Cxbladder Monitor [34,36,37]            | 91–93           |           | 32–39         |         | 97        |
| Xpert Bladder Cancer Monitor [39–41,57] | 72              |           | 76            | 43      | 92        |
|                                         | 42,9–64,5       | 88        | HG 75         | HG 18   | HG 99     |
| Bladder EpiCheck [41,46–48]             | 91              |           | 81            | 43      | 98        |
|                                         | 40–53,7         | 80        | HG 78         | HG 38   | HG 94     |
| Uromonitor, Uromonitor-V2* [47,49–53]   | 62,9–93,1       |           | 86,8–99,4     | 75–93,2 | 83,6–98,8 |

\* V systematickém přehledu nebylo rozlišováno, zda studie zkoumaly využití biomarkerů v primární diagnostice či sledování.

LG – low-grade, HG – high-grade, PPV – pozitivní prediktivní hodnota, NPV – negativní prediktivní hodnota



v expresi miRNA je možné identifikovat u různých nádorových onemocnění vč. nádorů močového měchýře [43].

Dlouhé nekódující RNA jsou RNA, které ovlivňují genovou expresi na různých úrovních. Obojí, miRNA i lncRNA, mohou být přenášeny exozomy. Exozomy jsou malé (30–150 nm) extracelulární vezikuly uvolňované z buněk do tělních tekutin, a tedy i moči. Nesou molekuly vč. výše zmiňovaných miRNA, lncRNA, čímž ovlivňují různé biologické procesy, chování nádorů nevymýváje. Není tedy překvapivé, že i exozomy jsou předmětem výzkumu v oblasti neinvazivních biomarkerů [44].

## Epigenetické biomarkery

### 1. Bladder EpiCheck

(Nucleix, Izrael, 2016)

Epigenetické změny, konkrétně metylaci DNA, detekuje neinvazivní test Bladder EpiCheck. V moči sleduje 15 metylačních biomarkerů. DNA je analyzována metodou PCR a výsledky jsou zpracovány pomocí Bladder EpiCheck softwaru. Výsledná zpráva obsahuje kvantitativní skóre – episkóre, které může dosahovat hodnot 0–100. Čím vyšší hodnota, tím více bylo detekováno metylací DNA. Episkóre  $\geq 60$  je považováno za pozitivní [45]. Hodnoty senzitivity, specifity, PPV a NPV testu Bladder EpiCheck v diagnostice a sledování jsou uvedeny v tab. 1 a 2 [41,46–48].

### 2. Uromonitor, Uromonitor-V2

(UroSens, Portugal, 2017)

Uromonitor a Uromonitor-V2 jsou neinvazivní testy detekující mutace DNA, konkrétně mutace v promotoru TERT (telomerase reverse transcriptase) a FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3) a v případě novější verze Uromonitor-V2 ještě KRAS (Kirsten rat sarcoma virus), pomocí qPCR [49]. Hodnoty senzitivity, specifity, PPV a NPV testu Uromonitor v diagnostice a sledování jsou uvedeny v tab. 1 a 2 [49–53].

## Možné využití neinvazivních biomarkerů

Požadavky na senzitivitu, specifitu, PPV a NPV neinvazivních testů se odvíjejí od klinické situace, ve které mají být využity. Potenciální uplatnění zahrnuje screening a časnou detekci, diagnostiku, detekci reziduálního nádoru po TUR, pravidelné sledování nebo predikci chování onemocnění a odpovědi na léčbu.

### Screening a časná detekce

Snaha diagnostikovat nádorové onemocnění močového měchýře co nejdříve vedla k vytvoření studií zkoumajících využití neinvazivních biomarkerů ve screeningu, potažmo časnou detekci. Roobolová et al. zkoumali využití čtyř biomarkerů:

1. NMP22;
2. mutace FGFR3;
3. mikrosatelitů DNA;
4. metylace DNA.

Do programu pozvali muže ve věku 50–75 let, u nichž byla následně vyšetřena moč na přítomnost hematurie. V případě pozitivního výsledku byli dále zařazeni do studie a byli podrobeni testu moči pomocí biomarkerů. V době publikace bylo do studie zařazeno 1 611 mužů, z nichž u 378 byla detekovaná hematurie, u 282 byly v době publikace dostupné výsledky biomarkerů. Z těchto mužů bylo pro pozitivní výsledek jednoho a více biomarkerů indikováno k cystoskopii 66 mužů, u jednoho byl nalezen nádor močového měchýře [54]. Grossman et al. zkoumali využití samotného NMP22 v časnou detekci, kdy do studie pozvali 1 331 pacientů se zvýšeným rizikem přítomnosti nádoru močového měchýře (anamnéza nikotinizmu, hematurie, dysurie). V této skupině bylo diagnostikováno 79 nádorů močového měchýře, přičemž test NMP22 byl pozitivní u 44 z nich se senzitivitou 55,7 % a specificitou 85,7 %. Test byl však pozitivní také ve čtyřech případech, kdy na první cystoskopii nádor nalezen nebyl a byl diagnostikován až při kontrolní cystoskopii [55]. Starke et al. testovali také rizikovou populaci (věk  $> 50$  let, nikotinizmus, profesionální expozice karcinogenům) pomocí NMP22. Z 925 pacientů mělo 57 pozitivní test NMP22 a u dvou byl detekován nádor močového měchýře [56].

V souladu s výše zmíněnými výsledky studií platí, že screening (ani pomocí neinvazivních biomarkerů) není doporučován [4]. Důvody jsou pro screening relativně nízká incidence onemocnění v populaci, nutnost provedení následné invazivní cystoskopie v případě pozitivního výsledku a vyšší cena neinvazivní diagnostiky.

### Diagnostika nádoru močového měchýře

V diagnostice nádoru močového měchýře v případě podezření na jeho přítomnost od neinvazivního testu očekáváme vysokou specifitu a NPV s cílem co nejvíce eliminovat falešně pozitivní výsledky. Vysoké specifity dosahovaly testy založené na detekci mRNA – Cxbladder (specifita 85–94 % [34]), Xpert Bladder Cancer Detection (specifita 77–84 % ve všech případech, v přítomnosti hematurie dokonce 90 %; tab. 1) [57]. Doposud jsou doporučenými vyšetřeními pouze cystoskopie a cytologie, nicméně neinvazivní biomarkery lze využít jako doplněk ke zmiňovaným vyšetřením s cílem zvýšit jejich senzitivitu [4].

Další možné uplatnění mohou neinvazivní biomarkery přinést ve vyšetřovacím algoritmu nízkorizikových pacientů. V klinické praxi se nezdáka setkáváme s pacienty, u nichž zvažujeme riziko invazivního vyšetření oproti riziku nedetekování nádoru jako např. asymptomatická mikrohematurie u mladého pacienta. Pacienty lze dle Americké urologické společnosti (AUA – American Urological Association) rozdělit do nízké-, středně- a vysokorizikové skupiny, přičemž do nízkorizikové skupiny spadají ženy  $< 50$  let a muži  $< 40$  let s asymptomatickou mikrohematurií, nekuřáci, bez dalších rizikových faktorů (pozitivní rodinná anamnéza, profesionální

**Tab. 3. Úspěšnost neinvazivních testů v nahrazení cystoskopie.**

Tab. 3. Success rate of non-invasive tests in replacing cystoscopy.

|                                               | ADXBLADDER | Xpert Bladder Cancer | Xpert Bladder Cancer | Uromonitor | Bladder EpiCheck |
|-----------------------------------------------|------------|----------------------|----------------------|------------|------------------|
| <b>neprovedené cystoskopie<sup>1</sup></b>    | 579        | 689                  | 500                  | 706        | 740              |
| <b>provedené cystoskopie<sup>2</sup></b>      | 421        | 311                  | 500                  | 294        | 260              |
| <b>nadbytečné cystoskopie<sup>3</sup></b>     | 319        | 182                  | 3                    | 124        | 127              |
| <b>počet odhalených recidiv<sup>4</sup></b>   | 102        | 129                  | 165                  | 170        | 133              |
| <b>počet nenalezených recidiv<sup>5</sup></b> | 78         | 51                   | 15                   | 10         | 47               |

<sup>1</sup> negativní výsledek testu, vč. falešně negativních  
<sup>2</sup> pozitivní výsledek testu, vč. falešně pozitivních  
<sup>3</sup> falešně pozitivní test  
<sup>4</sup> správně pozitivní test  
<sup>5</sup> falešně negativní test

*Upraveno dle Laukhina et al. [57].*

expozice apod.). U takových pacientů je možným postupem (s pacientovým souhlasem) cystoskopii neindikovat a provést s odstupem kontrolní vyšetření moči [58]. Dle AUA jsou pacienti do rizikových skupin stratifikováni pouze na základě klinických parametrů. Možnost zpřesnit toto zařazení do skupin vyšetřením biomarkerů v moči (přítomnost mutací genů FGFR3, TERT, HRAS a metylací genů OTX1, ONECUT2 a TWIST1) zkoumali de Jong et al. Nádor byl diagnostikován pouze u pacientů ze skupiny s vysokým rizikem s pozitivními biomarkery s incidencí 16,8 %. V případě negativního výsledku biomarkerů bylo riziko přítomnosti nádoru močových cest 0,3–2 % v závislosti na zařazení do rizikové skupiny dle klinických kritérií. Dle výsledků studie je bezpečné u pacientů ze skupiny s nízkým rizikem a negativním výsledkem biomarkerů cystoskopii neindikovat [59].

### Dispenzarizace pacientů s nádorem močového měchýře

Jeden z potenciálních cílů vývoje neinvazivních testů v detekci nádorů močového měchýře je jejich využití ve sledování pacientů s již diagnostikovaným onemocněním, díky němuž bychom mohli redukovat invazivní cystoskopická vyšetření. Od vyšetření v případě detekce recidivy očekáváme vysokou senzitivitu, vysokou specifitu a NPV s cílem minimalizovat falešně negativní výsledky. Takové podmínky by splňovaly především testy Xpert Bladder Cancer Monitor a Bladder EpiCheck (tab. 2).

V systematickém přehledu se dispenzarizací zabývali Laukhina et al., kde vyhodnotili možnost vyhnout se prove-

dení až 740 cystoskopií z 1 000 při použití neinvazivního testu Bladder EpiCheck za cenu 47 falešně negativních a 127 falešně pozitivních výsledků. Možnosti redukce počtu cystoskopií při použití dalších neinvazivních biomarkerů (ADXBLADDER, Xpert Bladder Cancer Monitor, Cxbladder, Uromonitor) jsou uvedeny v tab. 3. Hodnoty byly vypočítány pro 18% incidenci recidiv ve sledovaném souboru pacientů [57].

### Indikace k reTUR

V případě nálezu pT1 stadia, absence detruzoru v histologii (kromě u nálezů pTaLg/G1 a CIS) či podezření na nekompletní provedení TUR je indikována časná reTUR v odstupu 2–6 týdnů od první operace [4]. Jedná se však o opakovaný invazivní výkon s nutností anestezie a určitým rizikem komplikací, především vezmeme-li v potaz, že operujeme v místě původní resekce. Obvykle se navíc jedná o nádory, u nichž je indikována následná intravezikální terapie, která může být kvůli dalšímu operačnímu zákroku oddálena.

Možné využití neinvazivních biomarkerů, konkrétně Xpert Bladder Cancer Monitor, v selekci pacientů, u nichž by bylo možné reTUR vynechat, zkoumali Elsayy et al. Do studie bylo zařazeno 254 pacientů s kompletní primoresekcí a histologií T1. Před indikovanou opakovanou resekcí jim byla vyšetřena moč pomocí Xpert Bladder Cancer Monitor s cílem zhodnotit jeho schopnost detekce reziduálního onemocnění a predikce časných recidiv. Test Xpert Bladder Cancer Monitor byl pozitivní u 128 pacientů, z čehož u 85 (66,4 %) byl nalezen tumor v reTUR. Senzitivita, specifita, PPV a NPV pro detekci nádoru před reTUR byly 85,9, 72,3, 66,4 a 88,9 %.

U 84 pacientů byla v následujících měsících nalezena recidiva, přičemž její přítomnost byla dle provedené analýzy významně asociována s pozitivním výsledkem neinvazivního testu (HR = 9,7; 95% CI 5–18;  $p < 0,001$ ) [60].

### Prognostická hodnota neinvazivního testu

Dalším předmětem výzkumu neinvazivních biomarkerů je jejich prognostická hodnota. Význam pozitivního výsledku z hlediska prognózy v případě negativní cystoskopie zkoumali Todenhöfer et al. V rámci dispenzarizace vyšetřovali moč 114 pacientů kombinací neinvazivních testů (cytologie, UroVysion, ImmunoCyt/uCyt+, NMP22). Dle výsledků studie dospěli k závěru, že výsledek biomarkeru NMP22 má prognostickou hodnotu v predikci recidivy. Pacienti s negativním výsledkem cytologie, ale pozitivním testem NMP22 mají časnější recidivu ( $p = 0,01$ ). V případě negativní cytologie i negativního NMP2 mají naopak riziko recidivy v následujících 24 měsících nízké, čehož lze potenciálně využít v plánování dispenzarizace těchto pacientů [61]. Prognostickou hodnotu v predikci recidivy mají dle studií i mutace TERT a FGFR3 [62,63].

### Závěr

Neinvazivní biomarkery detekované v moči představují nadějnou oblast výzkumu v onkourologii. Přestože dle současných guidelines nejsou jako samostatná metoda doporučeny v diagnostice ani sledování nádorů močového měchýře, mohou již nyní pomoci jako doplňková vyšetření k cystoskopii a cytologii moči [4,64]. Novější biomarkery (ADXBLADDER, Xpert Bladder Cancer, Cxbladder, Bladder EpiCheck a Uromonitor) v dosavadních studiích dosahují slibných výsledků, nicméně k jejich zavedení do praxe je potřeba dalších kvalitních klinických studií [57]. Zároveň je potřeba zhodnotit jejich proveditelnost v praxi a finanční náročnost. Zpracování a odečítání vzorků neinvazivních testů je často závislé na kvalifikovaném personálu, provedení některých metod může být navíc vázáno na laboratoře výrobce, což může bránit jejich širšímu využití. Snazší implementaci do běžné praxe lze očekávat u automatizovaných systémů.

Úskalím neinvazivních biomarkerů často bývá nedostačující senzitivita v detekci LG nádorů. Senzitivita biomarkerů sice obvykle dosahuje vyšších hodnot než cytologie (Xpert Bladder Cancer Monitor 42,9–64,5 % u LG nádorů [39–41, 57], Bladder EpiCheck 40–53,7 % [41,46–48]), nedosahuje však senzitivity cystoskopie, kterou by měly potenciálně nahradit [5].

I přes svoje limity mají neinvazivní biomarkery velký potenciál. Prvním benefitem je možnost snížení invazivních vyšetření v podobě cystoskopií jak v diagnostice (např. u nízkorizikových pacientů), tak ve sledování. Jejich nižší frekvence by představovala menší zátěž pro pacienty i zdravotnická

zařízení [1]. Uplatnění neinvazivních biomarkerů nalezneme nicméně i v případech nutnosti provedení cystoskopie, a to zejména v situacích s nejasným nálezem, které mohou vést k nadbytečným invazivním výkonům.

### Seznam zkratk

AI – umělá inteligence (artificial intelligence)  
 AUA – Americká urologická společnost (American Urological Association)  
 AUC – plocha pod křivkou (area under curve)  
 BTA – antigen nádoru močového měchýře (bladder tumor antigen)  
 CDC2 – cell division cycle 2  
 CDK1 – cyclin-dependent kinase 1  
 CI – interval spolehlivosti (confidence interval)  
 CIS – carcinoma *in situ*  
 ctDNA – cirkulující nádorová DNA (circulating tumor DNA)  
 CXCR2 – C-X-C motif chemokine receptor 2  
 EAU – Evropská urologická společnost (European Association of Urology)  
 ELISA – enzyme linked immunosorbent assay  
 FDA – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)  
 FGFR3 – fibroblast growth factor receptor 3  
 G1, G2 – stupeň 1, stupeň 2 (grade 1, grade 2)  
 HOXA13 – homeobox A13  
 HG – vysoký stupeň (high-grade)  
 HR – poměr rizik (hazard ratio)  
 IGFBP5 – insulin-like growth factor binding protein 5  
 KRAS – Kirsten rat sarcoma virus  
 LG – nízký stupeň (low-grade)  
 LncRNA – dlouhé nekódující RNA (long non-coding RNA)  
 MDK – midkine  
 MiRNA – mikroRNA  
 NBI – úzkopásmové zobrazení (narrow band imaging)  
 NMP – protein jaderné matrix (nuclear matrix protein)  
 NPV – negativní prediktivní hodnota (negative predictive value)  
 PCR – polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)  
 PDD – fotodynamická diagnostika (photodynamic diagnosis)  
 PPV – pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value)  
 qPCR – kvantitativní PCR (quantitative PCR)  
 reTUR – opakovaná transuretrální resekce  
 TERT – telomerase reverse transcriptase  
 TUR – Transuretrální resekce

**Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že v souvislosti s příspěvkem nemají žádný konflikt zájmů.

**Prohlášení o podpoře:** Zpracování tohoto článku nebylo podpořeno žádnou společností.



## Literatura

1. Lotan Y, Gakis G, Manfredi M et al. Alternating cystoscopy with Bladder EpiCheck® in the surveillance of low-grade intermediate-risk NMIBC: a cost comparison model. *Bladder Cancer* 2021; 7(3): 307–315. doi: 10.3233/BLC-211528.
2. van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 2009; 56(3): 430–442. doi: 10.1016/j.eururo.2009.06.028.
3. Kamat AM, Dickstein RJ, Messetti F et al. Use of fluorescence in situ hybridization to predict response to bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer: results of a prospective trial. *J Urol* 2012; 187(3): 862–867. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.144.
4. Gontero P et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer. In: 38th EAU Annual Congress Paris 2024.
5. Daneshmand S, Bazargani ST, Bivalacqua TJ et al. Blue light cystoscopy for the diagnosis of bladder cancer: results from the US prospective multicenter registry. *Urol Oncol* 2018; 36(8): 361.e1–361.e6. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.04.013.
6. Devlies W, de Jong JJ, Hofmann F et al. The diagnostic accuracy of cystoscopy for detecting bladder cancer in adults presenting with haematuria: a systematic review from the European Association of Urology Guidelines Office. *Eur Urol Focus* 2024; 10(1): 115–122. doi: 10.1016/j.euf.2023.08.002.
7. Russo GI, Sholkapper TN, Cocci A et al. Performance of narrow band imaging (NBI) and photodynamic diagnosis (PDD) fluorescence imaging compared to white light cystoscopy (WLC) in detecting non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and lesion-level diagnostic meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2021; 13(17): 4378. doi: 10.3390/cancers13174378.
8. Rink M, Babjuk M, Catto JW et al. Hexyl aminolevulinic acid-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol* 2013; 64(4): 624–638. doi: 10.1016/j.eururo.2013.07.007.
9. Heer R, Lewis R, Vadiveloo T et al. A randomized trial of photodynamic surgery in non-muscle-invasive bladder cancer. *NEJM Evid* 2022; 1(10): EVI-Doa2200092. doi: 10.1056/EVIDo2200092.
10. Ferro M, Falagario UG, Barone B et al. Artificial intelligence in the advanced diagnosis of bladder cancer: comprehensive literature review and future advancement. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13(13): 2308. doi: 10.3390/diagnostics13132308.
11. Wojcik EM, Kurtycz DFI, Rosenthal DL (eds). *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*. 2nd ed. Springer 2022.
12. Tian W, Shore KT, Shah RB. Significant reduction of indeterminate (atypical) diagnosis after implementation of The Paris System for Reporting Urinary Cytology: a single-institution study of more than 27,000 cases. *Cancer Cytopathol* 2021; 129(2): 114–120. doi: 10.1002/cncy.22349.
13. Freifeld Y, Lotan Y. Effect of blue-light cystoscopy on contemporary performance of urine cytology. *BJU Int* 2019; 124(2): 251–257. doi: 10.1111/bju.14574.
14. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015; 33(2): 66.e25–66.e31. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.06.008.
15. Sanghvi AB, Allen EZ, Callenberg KM et al. Performance of an artificial intelligence algorithm for reporting urine cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2019; 127(10): 658–666. doi: 10.1002/cncy.22176.
16. Soria F, Droller MJ, Lotan Y et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2018; 36(12): 1981–1995. doi: 10.1007/s00345-018-2380-x.
17. Brisuda A. Neinvazivní diagnostika a intravezikální léčba nádorů močového měchýře [habilitační práce]. Praha: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol 2022.
18. Murphy WM, Rivera-Ramirez I, Medina CA et al. The bladder tumor antigen (BTA) test compared to voided urine cytology in the detection of bladder neoplasms. *J Urol* 1997; 158(6): 2102–2106. doi: 10.1016/s0022-5347(01)68167-9.
19. Ng K, Stenzl A, Sharma A et al. Urinary biomarkers in bladder cancer: a review of the current landscape and future directions. *Urol Oncol* 2021; 39(1): 41–51. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.08.016.
20. Gutiérrez Baños JL, Rebollo Rodrigo MH et al. NMP 22, BTA stat test and cytology in the diagnosis of bladder cancer: a comparative study. *Urol Int* 2001; 66(4): 185–190. doi: 10.1159/000056612.
21. Leyh H, Marberger M, Conort P et al. Comparison of the BTA stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. *Eur Urol* 1999; 35(1): 52–56. doi: 10.1159/000019819.
22. Babjuk M, Soukup V, Pesi M et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pTa-pT1 bladder urothelial carcinoma. *Urology* 2008; 71(4): 718–722. doi: 10.1016/j.urol.2007.12.021.
23. Raitanen MP, FinnBladder Group. The role of BTA stat test in follow-up of patients with bladder cancer: results from FinnBladder studies. *World J Urol* 2008; 26(1): 45–50. doi: 10.1007/s00345-007-0230-3.
24. Lokeshwar VB, Schroeder GL, Selzer MG et al. Bladder tumor markers for monitoring recurrence and screening: comparison of hyaluronic acid-hyaluronidase and BTA-Stat tests. *Cancer* 2002; 95(1): 61–72. doi: 10.1002/cncr.10652.
25. Mbeutcha A, Lucca I, Mathieu R et al. Current status of urinary biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2016; 43(1): 47–62. doi: 10.1016/j.ucl.2015.08.005.
26. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess* 2010; 14(4): 1–331. doi: 10.3310/hta14040.
27. Todenhöfer T, Hennenlotter J, Kühs U et al. Influence of urinary tract instrumentation and inflammation on the performance of urine markers for the detection of bladder cancer. *Urology* 2012; 79(3): 620–624. doi: 10.1016/j.urol.2011.10.067.
28. Sarosdy MF, de Vere White RW, Soloway MS et al. Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol* 1995; 154(2 Pt 1): 379–383. doi: 10.1097/00005392-199508000-00013.
29. Gontero P, Montanari E, Roupert M et al. Comparison of the performances of the ADXBLADDER test and urinary cytology in the follow-up of non-muscle-invasive bladder cancer: a blinded prospective multicentric study. *BJU Int* 2021; 127(2): 198–204. doi: 10.1111/bju.15194.
30. Dudderidge T, Stockley J, Nabi G et al. A novel, non-invasive test enabling bladder cancer detection in urine sediment of patients presenting with haematuria – a prospective multicentre performance evaluation of ADXBLADDER. *Eur Urol Oncol* 2020; 3(1): 42–46. doi: 10.1016/j.euo.2019.06.006.
31. Roupert M, Gontero P, McCracken SRC et al. Diagnostic accuracy of MCM5 for the detection of recurrence in nonmuscle invasive bladder cancer follow-up: a blinded, prospective cohort, multicenter European study. *J Urol* 2020; 204(4): 685–690. doi: 10.1097/JU.0000000000001084.
32. Têtu B, Tiguet R, Harel F et al. ImmunoCyt/uCyt+ improves the sensitivity of urine cytology in patients followed for urothelial carcinoma. *Mod Pathol* 2005; 18(1): 83–89. doi: 10.1038/modpathol.3800262.

33. O'Sullivan P, Sharples K, Dalphin M et al. A multigene urine test for the detection and stratification of bladder cancer in patients presenting with hematuria. *J Urol* 2012; 188(3): 741–747. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.003.
34. Harvey JC, Cambridge LM, Ellen CW et al. Analytical validation of Cxbladder® Detect, Triage, and Monitor: assays for detection and management of urothelial carcinoma. *Diagnostics* 2024; 14(18): 2061. doi: 10.3390/diagnostics14182061.
35. Raman JD, Kavalieris L, Konety B et al. The diagnostic performance of Cxbladder Resolve, alone and in combination with other Cxbladder tests, in the identification and priority evaluation of patients at risk for urothelial carcinoma. *J Urol* 2021; 206(6): 1380–1389. doi: 10.1097/JU.0000000000002135.
36. Lotan Y, O'Sullivan P, Raman JD et al. Clinical comparison of noninvasive urine tests for ruling out recurrent urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2017; 35(8): 531.e15–531.e22. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.03.008.
37. Kavalieris L, O'Sullivan P, Frampton C et al. Performance characteristics of a multigene urine biomarker test for monitoring for recurrent urothelial carcinoma in a multicenter study. *J Urol* 2017; 197(6): 1419–1426. doi: 10.1016/j.juro.2016.12.010.
38. Valenberg FJPV, Hiar AM, Wallace E et al. Validation of an mRNA-based urine test for the detection of bladder cancer in patients with haematuria. *Eur Urol Oncol* 2021; 4(1): 93–101. doi: 10.1016/j.euo.2020.09.001.
39. Cancel-Tassin G, Roupert M, Pinar U et al. Assessment of Xpert Bladder Cancer Monitor test performance for the detection of recurrence during non-muscle invasive bladder cancer follow-up. *World J Urol* 2021; 39(9): 3329–3335. doi: 10.1007/s00345-021-03629-1.
40. Elsayy AA, Awadalla A, Abdullateef M et al. Can repeat biopsy be skipped after initial complete resection of T1 bladder cancer? The role of a novel urinary mRNA biomarker. *Urol Oncol* 2021; 39(7): 437.e11–437.e19. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.02.009.
41. Trenti E, Pycha S, Mian C et al. Comparison of 2 new real-time polymerase chain reaction-based urinary markers in the follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Cytopathol* 2020; 128(5): 341–347. doi: 10.1002/cncy.22246.
42. Cepheid. Xpert® Urine Transport Reagent Kit [online]. Dostupné z: <https://web-support.cepheid.com/MSDS-IFUs%20%28Specimen%20Collection%20Kits%29/Xpert%20Urine%20Transport%20Reagent%20Kit%20302-6829/Xpert%20Urine%20Transport%20Reagent%20Kit%20302-6829-CS%20Rev.%20A%20C4%8CE%5%A0TINA.pdf>
43. Hofbauer SL, de Martino M, Lucca I et al. A urinary microRNA (miR) signature for diagnosis of bladder cancer. *Urol Oncol* 2018; 36(12): 531.e1–531.e8. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.09.006.
44. Tomiyama E, Fujita K, Hashimoto M et al. Urinary markers for bladder cancer diagnosis: a review of current status and future challenges. *Int J Urol* 2024; 31(3): 208–219. doi: 10.1111/iju.15338.
45. Witjes JA, Morote J, Cornel EB et al. Performance of the Bladder EpiCheck™ methylation test for patients under surveillance for non-muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter, prospective, blinded clinical trial. *Eur Urol Oncol* 2018; 1(4): 307–313. doi: 10.1016/j.euo.2018.06.011.
46. Laukhtina E, Shim SR, Mori K et al. Corrigendum to "Diagnostic accuracy of novel urinary biomarker tests in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis" [*Eur Urol Oncol* 2021; 4: 927–942]. *Eur Urol Oncol* 2022; 5(4): 480–481. doi: 10.1016/j.euo.2022.01.003.
47. D'Andrea D, Soria F, Zehetmayer S et al. Diagnostic accuracy, clinical utility and influence on decision-making of a methylation urine biomarker test in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2019; 123(6): 959–967. doi: 10.1111/bju.14673.
48. Trenti E, D'Elia C, Mian C et al. Diagnostic predictive value of the Bladder EpiCheck test in the follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Cytopathol* 2019; 127(7): 465–469. doi: 10.1002/cncy.22152.
49. Kravchuk AP, Wolff I, Gilfrich C et al. Urine-based biomarker test Uromonitor® in the detection and disease monitoring of non-muscle-invasive bladder cancer – a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Cancers (Basel)* 2024; 16(4): 753. doi: 10.3390/cancers16040753.
50. Wang G, Jin W, Xu Z et al. Urine-based liquid biopsy in bladder cancer: opportunities and challenges. *Clin Transl Disc* 2023; 3(1): e176. doi: 10.1002/ctd2.176.
51. Batista R, Vinagre J, Prazeres H et al. Validation of a novel, sensitive, and specific urine-based test for recurrence surveillance of patients with non-muscle-invasive bladder cancer in a comprehensive multicenter study. *Front Genet* 2019; 10: 1237. doi: 10.3389/fgene.2019.01237.
52. Azawi N, Vásquez JL, Dreyer T et al. Surveillance of low-grade non-muscle invasive bladder tumors using Uromonitor: SOLUSION trial. *Cancers (Basel)* 2023; 15(8): 2341. doi: 10.3390/cancers15082341.
53. Ramos P, Brás JP, Dias C et al. Uromonitor®: clinical validation and performance assessment of a urinary biomarker for recurrence surveillance in non-muscle invasive bladder cancer patients. *medRxiv* 2024. doi: 10.1101/2023.11.02.23297958.
54. Roobol MJ, Bangma CH, el Bouazzaoui S et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). *Urol Oncol* 2010; 28(6): 686–690. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.12.002.
55. Grossman HB, Messing E, Soloway M et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2005; 293(7): 810–816. doi: 10.1001/jama.293.7.810.
56. Starke N, Singla N, Haddad A et al. Long-term outcomes in a high-risk bladder cancer screening cohort. *BJU Int* 2016; 117(4): 611–617. doi: 10.1111/bju.13154.
57. Laukhtina E, Shim SR, Mori K et al. Diagnostic accuracy of novel urinary biomarker tests in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2021; 4(6): 927–942. doi: 10.1016/j.euo.2021.10.003.
58. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD et al. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. *J Urol* 2020; 204(4): 778–786. doi: 10.1097/JU.0000000000001297.
59. de Jong JJ, Pijpers OM, van Kessel KEM et al. A urine-based genomic assay improves risk stratification for patients with high-risk hematuria stratified according to the American Urological Association guidelines. *Eur Urol Oncol* 2023; 6(2): 183–189. doi: 10.1016/j.euo.2022.08.002.
60. Elsayy AA, Awadalla A, Abdullateef M et al. Can repeat biopsy be skipped after initial complete resection of T1 bladder cancer? The role of a novel urinary mRNA biomarker. *Urol Oncol* 2021; 39(7): 437.e11–437.e19. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.02.009.
61. Todenhöfer T, Hennenlotter J, Guttenberg P et al. Prognostic relevance of positive urine markers in patients with negative cystoscopy during surveillance of bladder cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 155. doi: 10.1186/s12885-015-1089-0.
62. Critelli R, Fasanelli F, Oderda M et al. Detection of multiple mutations in urinary exfoliated cells from male bladder cancer patients at diagnosis and during follow-up. *Oncotarget* 2016; 7(41): 67435–67448. doi: 10.18632/oncotarget.11883.
63. Beukers W, van der Keur KA, Kandimalla R et al. FGFR3, TERT and OTX1 as a urinary biomarker combination for surveillance of patients with bladder cancer in a large prospective multicenter study. *J Urol* 2017; 197(6): 1410–1418. doi: 10.1016/j.juro.2016.12.096.
64. Lotan Y, Bensalah K, Ruddell T et al. Prospective evaluation of the clinical usefulness of reflex fluorescence in situ hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2008; 179(6): 2164–2169. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.105.
65. Schmitz-Dräger BJ, Droller M, Lokeshwar VB et al. Molecular markers for bladder cancer screening, early diagnosis, and surveillance: the WHO/ICUD consensus. *Urol Int* 2015; 94(1): 1–24. doi: 10.1159/000369357.