

Manejo del paciente con cistoscopia normal pero con marcadores o citología sospechosa

F. PISANO, O. RODRÍGUEZ, J. CALDERÓN, A. SÁNCHEZ PUY, S. FONTANET, A. BREDÁ, J. PALOU

Departamento de Urología. Fundació Puigvert. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

RESUMEN

El cáncer de vejiga generalmente se evalúa mediante el examen del tejido extraído de la vejiga, ya sea mediante cirugía o mediante biopsia; sin embargo, los oligoelementos en la orina, conocidos como biomarcadores, también pueden proporcionar informaciones sobre el diagnóstico. El desafío surge cuando los dos métodos no están de acuerdo: la muestra de tejido es positiva para cáncer, pero el biomarcador es negativo o al revés.

La citología urinaria aún representa un complemento esencial en el seguimiento del TVNMI.

Pacientes con citología positiva durante su seguimiento deben ser evaluados cuidadosamente con una cistoscopia y biopsias aleatorias múltiples de la vejiga.

En el futuro, un alto valor predictivo negativo de los biomarcadores podría usarse en pacientes que no requieran un seguimiento mediante la cistoscopia. Respecto a esto, los biomarcadores urinarios requieren un desarrollo adicional, para poder aceptar su uso sin requerir asociarlos a otra prueba diagnóstica habitual.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de vejiga. Citología urinaria. Biomarcadores. Cistoscopia.

INTRODUCCIÓN

Entre los tumores genitourinarios, el tumor urotelial de vejiga es el segundo más diagnosticado, sólo detrás del cáncer de próstata. En países de occidente la tasa de incidencia de este tumor ha aumentado en los últimos años, llegando a una prevalencia de 500.000 casos/año en EE. UU. (1). La mayoría son tumores vesicales no músculo invasivos (TVNMI) en el momento del diagnóstico. La resección transuretral de vejiga (RTUv) representa la

ABSTRACT

Bladder cancer is usually assessed by examination of tissue taken from the bladder, either by surgery or by biopsy; however, trace elements in the urine, known as biomarkers, can also provide an assessment. The challenge arises when the two methods do not agree: the tissue sample is positive for cancer, but the biomarker is negative, or the reverse.

Urinary cytology still represents an essential complement in the follow-up of the TVNMI. Patient with positive cytology during their follow-up should be carefully evaluated with cystoscopy and multiple random bladder biopsies.

In the future, a high negative predictive value of urine biomarkers could be used in patients who do not require follow-up by cystoscopy. By the way, urinary biomarkers require further developments, in order to accept their use without requiring them to be associated with another usual diagnostic test.

KEY WORDS: *Bladder cancer. Urine cytology. Molecular biomarkers. Cystoscopy.*

primera herramienta diagnóstica y de estadificación del tumor vesical (TV). Los objetivos de la RTUv incluyen realizar una completa resección de las lesiones y una adecuada estadificación del paciente. La tasa de recurrencia de estos tumores oscila entre el 50% al 70%, y entre el 10% y 15% progresan a enfermedad músculo invasivo en 5 años (2,3). La recurrencia de estos tumores puede localizarse tanto en vejiga como en el tracto urinario superior, incluso tras varios años desde el diagnóstico, siendo necesario un seguimiento a largo plazo.

Debido a la alta tasa de recurrencia del TVNMI es crucial elegir el esquema de seguimiento más apropiado para el paciente. La cistoscopia en el gabinete representa el *gold standard* durante el seguimiento. Usualmente, en tumores de alto riesgo se añade la citología de orina a la cistoscopia para mejorar la detección de recurrencias. La citología de orina es solicitada cuando estamos ante un tumor de alto grado o un carcinoma *in situ* (CIS); con un nivel de evidencia 3 tiene una alta sensibilidad en tumores de alto grado, pero presenta una baja sensibilidad en los de bajo grado (4).

El papel de los biomarcadores moleculares permanece en debate entre la comunidad científica. Algunos de ellos han mostrado resultados promisorios en el pronóstico y en la predicción de respuesta al tratamiento de cada paciente (5). Hoy en día un gran número de biomarcadores, especialmente marcadores de orina, han supuesto tener una importante relevancia clínica en la predicción del riesgo de recurrencia y progresión de la enfermedad (6).

La prueba diagnóstica ideal para el tumor vesical debería ser no invasiva, objetiva y fácil de realizar e interpretar, junto con una alta sensibilidad y especificidad, arrojando un resultado rápido o incluso inmediato. Aunque la mayoría de test urinarios permanece aún en investigación, algunos ya han sido aprobados para su uso clínico basados en ensayos clínicos.

¿CÓMO REALIZAR EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON TUMOR VESICAL SEGÚN EL GRADO DE ENFERMEDAD?

Según las guías de la European Association of Urology (EAU), la citología urinaria siempre debería acompañar a la cistoscopia en el seguimiento de la enfermedad de alto riesgo. Sin embargo, la American Urological Association recomienda su uso tanto en la enfermedad de alto riesgo como en la de riesgo intermedio, incluso para determinar la respuesta a la terapia con BCG (7). Debido a que la citología urinaria presenta una sensibilidad baja y un valor predictivo bajo, se han desarrollado múltiples pruebas que puedan tener una mejor eficacia (8). Pero cabe decir que, ninguna de estas pruebas ha sido oficialmente aceptada en la práctica clínica habitual o en las líneas guía.

Aun cuando la cistoscopia es considerada el *gold standard* en el seguimiento de los pacientes con tumor vesical, sigue siendo un procedimiento operador-dependiente. Una investigación perteneciente a la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ha demostrado que una segunda cistoscopia de comprobación reduce el riesgo de recurrencia a los 3 meses en un 30% a 35% (9). Con la intención de reducir el riesgo de falsos negativos, se recomienda el uso de un cistoscopio flexible, ya que éste mejora la visualización de áreas difíciles en la vejiga. Adicionalmente,

los pacientes con tumores de alto riesgo, especialmente aquellos localizados en el trigono, presentan un tumor del tracto urinario superior en el 2% al 7% de los casos (10). Por lo tanto, en tumores de alto riesgo, se recomiendan pruebas de imagen del tracto urinario superior de forma regular (11).

A pesar de las guías clínicas y de todas las recomendaciones respecto al seguimiento, la detección de la recurrencia de esta enfermedad sigue siendo un reto, especialmente, cuando nos encontramos ante 2 pruebas diagnósticas con resultados opuestos: cistoscopia negativa y citología urinaria positiva.

PACIENTE CON CISTOSCOPIA Y BIOMARCADORES NEGATIVOS, PERO CON CITOLOGÍA URINARIA POSITIVA. ¿CÓMO PROCEDER?

EVALUACIÓN DE LA VEJIGA Y DE LA URETRA

En este caso debemos considerar 2 puntos cruciales:

- La cistoscopia es un procedimiento operador-dependiente.
- Algunas lesiones son invisibles y la cistoscopia no puede detectarlas.

Con el propósito de mejorar la precisión diagnóstica y de reducir el riesgo de falsos negativos, el procedimiento debería ser repetido para optimizar la tasa de detección de los tumores localizados en áreas difíciles de explorar. El uso del presente diagrama vesical (Fig. 1) podría mejorar la detección de lesiones durante la evaluación endoscópica.

En caso de una cistoscopia realmente negativa, el facultativo debe buscar la presencia de un tumor invisible. De acuerdo a la literatura disponible, hasta un 48% de las recurrencias de un TVNMI se localizan en la próstata (4) y la mayoría de los casos se trata de un carcinoma *in situ* (CIS). El carcinoma *in situ* se presenta como un área eritemato-rojiza o simplemente no ser visible del todo. Por todo lo comentado anteriormente, en caso de una cistoscopia negativa se recomienda realizar biopsias múltiples randomizadas de mucosa vesical normal (12). De acuerdo a la EORTC, para un diagnóstico certero en estos casos es mandatorio realizar biopsias con pinza fría 7-French (7F) y RTUv (11). Ya que la incidencia de CIS en la uretra prostática puede llegar a ser de hasta el 12%, una biopsia de la uretra prostática es altamente recomendable (13). Para optimizar el poder diagnóstico de las biopsias vesicales, las guías de la EAU sugieren el uso del diagnóstico fotodinámico, si se dispone de ello.

EVALUACIÓN DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR

Como se comentó anteriormente, la incidencia de tumores del tracto urinario superior en pacientes con

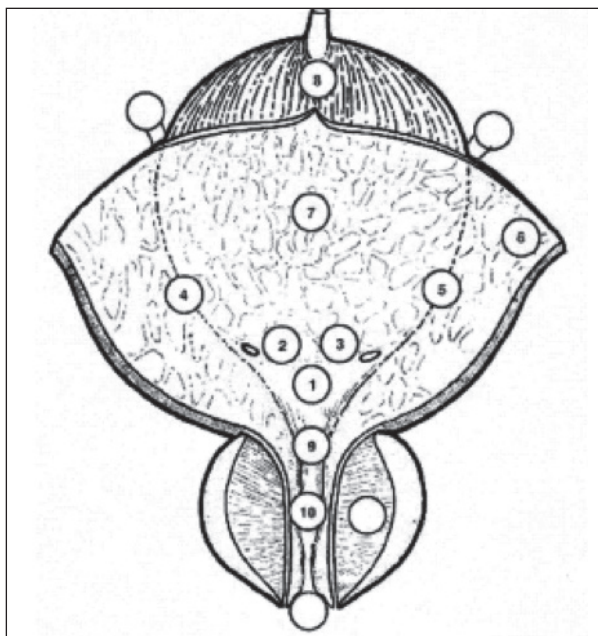


Fig. 1. Diagrama representativo de la vejiga. 1: triángulo; 2: meato ureteral derecho; 3: meato ureteral izquierdo; 4: cara lateral derecha; 5: cara lateral izquierda; 6: cara anterior; 7: cara posterior; 8: cúpula; 9: cuello vesical; 10: uretra prostática.

TVNMI es del 0,2% al 0,4%. Sin embargo, cuando las lesiones están localizadas en el triángulo, la incidencia aumenta a un 6% a 7% (11). Adicionalmente, la evaluación del tracto urinario superior es obligatoria ante una cistoscopia con biopsias vesicales negativas pero con citología urinaria positiva. La tomografía computarizada (TAC) sigue siendo el *gold standard* en la detección de lesiones del tracto urinario superior, con una sensibilidad del 88% al 100% y una especificidad del 93% al 100% (4). De acuerdo con las guías clínicas, en caso de una tomografía dudosa se debería realizar una ureteroscopia, ya sea flexible o semirrígida, junto con la toma de una citología urinaria selectiva y biopsias de áreas sospechosas. Una mejoría adicional de la capacidad diagnóstica puede ser obtenida gracias a la endomicroscopía confocal láser (Cellvizio, Cell-viZio; Mauna Kai Technologies) (14). Este dispositivo fue introduci-

do hace aproximadamente 15 años atrás como un sistema de biopsia óptica, que permite una visualización en tiempo real de los tejidos de la vejiga y del tracto urinario superior. Usado conjuntamente con la biopsia, el facultativo puede examinar físicamente la vejiga mientras observa la pantalla. De este modo, es posible visualizar las células de los tejidos, pero requiere una interpretación correcta de las imágenes obtenidas. El análisis de las células del CIS y de la displasia representa un desafío aún mayor porque requiere realizar el diagnóstico diferencial con células inflamatorias, lo cual es difícil de detectar y determinar (15).

La endomicroscopía confocal láser fue usada por primera vez en el tracto urinario superior por Bonnal y cols. (14) en un estudio fase II, el cual demostró que es posible visualizar los tejidos sin efectos adversos. Breda y cols. realizaron un estudio en el cual se analizaba un área sospechosa con este dispositivo y luego se comparaba con los resultados de la biopsia convencional, obteniendo una concordancia entre imagen y resultado definitivo del 75% (16).

PACIENTE CON CISTOSCOPIA Y CITOLOGÍA URINARIA
NEGATIVA, PERO CON BIOMARCADORES POSITIVOS.
¿CÓMO PROCEDER?

¿HAY BIOMARCADORES DISPONIBLES EN LA PRÁCTICA
CLÍNICA HABITUAL?

Actualmente, la citología de orina continúa siendo el biomarcador más ampliamente usado para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de vejiga. A pesar de su uso extendido, presenta una sensibilidad baja que ronda entre el 20% al 53% (17). Por lo tanto, hay una necesidad importante de contar con un biomarcador con mejor sensibilidad y especificidad. En los últimos años la FDA ha aprobado un número determinado de biomarcadores que están siendo comercializados (Tabla I). De acuerdo con la literatura disponible, estos biomarcadores urinarios (UroVysion FISH, BTA, NMP-22, Immunocyt) podrían ayudar ante una cistoscopia y/o citología urinaria equívoca. Sin embargo, su rendimiento no justifica su

TABLA I
LISTADO DE MARCADORES APROBADOS POR LA FDA Y DISPONIBLES EN COMERCIO

Biomarker	Assay principle/biology	Sensitivity (%)	Specificity (%)
FISH – UroVysion	Gene amplification and aneuploidy detection	69-75	82-85
NMP 22	ELISA	40	99
NMP 22	POC	62-74	74-84
BTA stat	Dipstick Immunoassay	70	75
BTA Trak	ELISA	65	65
Immunocyt	Immunohistochemistry	77-90	68-83

costo ni su uso en la práctica clínica habitual de todos los pacientes con tumor vesical (18).

El biomarcador UroVysion FISH (*fluorescent in situ hybridization*) analiza la presencia de aneuploidías de los cromosomas 3, 7 y 17 junto con la pérdida del locus 9p21 en las células uroteliales desprendidas de la mucosa vesical. Esta prueba presenta una sensibilidad y especificidad del 72% y del 83%, respectivamente, sin embargo, la sensibilidad para la detección de tumores de bajo grado permanece baja (41%) (19). Kim y cols. observaron que los resultados de la FISH estaban significativamente relacionados al riesgo de recurrencia; más aún, en el análisis multivariante se demostró que un resultado positivo del UroVysion FISH estaba significativamente correlacionado con un incremento del riesgo de recurrencia comparado con un resultado negativo (20).

Las proteínas de la matriz nuclear (NMP 22) son un grupo de proteínas necesarias para la correcta composición estructural del núcleo celular (21). Se ha visto que el nivel de NMP22 en orina es considerablemente mayor en pacientes con tumor vesical (21). Actualmente, la FDA ha aprobado 2 pruebas cuantitativas y cualitativas para la detección de NMP22, que ya están siendo comercializadas. La NMP22 BladderChek es una prueba inmunocromática cualitativa que ha sido admitida tanto para el seguimiento como para la detección del tumor vesical. Esta prueba se caracteriza por disponer de una sensibilidad (50%) mayor que la de la citología urinaria (principalmente debido a una mejor detección de las lesiones de bajo grado); sin embargo, su especificidad es significativamente menor (87%) (22). De acuerdo con Grossman y cols., la combinación de esta prueba con la cistoscopia incrementa la tasa de detección de recurrencias hasta un 99%, lo que es significativamente mayor respecto a la cistoscopia realizada sin otra prueba adicional (23).

El antígeno de tumor vesical o BTA por sus siglas en inglés (*bladder tumor antigen*) es una proteína humana relacionada al factor H del complemento producida por las células cancerosas. De forma similar al NMP22, hay disponibles 2 pruebas (cuantitativas y cualitativas). Los dos ensayos han sido aprobados para su uso únicamente en el seguimiento de esta enfermedad, siempre y cuando estén asociados a la cistoscopia. Desafortunadamente, su uso es limitado debido a su baja sensibilidad (68%-77,5%) y a su baja especificidad (50-75%) (24).

La prueba Immunocyt emplea la combinación de la citología y la inmunofluorescencia para detectar tres antígenos pertenecientes a las células tumorales vesicales: M344, LDQ10 y 19A11, usando anticuerpos monoclonales (19). Al ser una prueba basada en el análisis celular, la influencia de componentes inflamatorios o de la hematuria es menor respecto a otras pruebas. Al igual que otros ensayos está aprobado su uso únicamente asociado a la cistoscopia.

BIOMARCADORES URINARIOS POSITIVOS. ¿QUÉ SIGNIFICAN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL?

Como ha sido confirmado por la literatura, los biomarcadores disponibles presentan una sensibilidad mayor que la citología pero una mejor especificidad respecto a esta. En otras palabras, estas pruebas tienen un riesgo considerable de presentar resultados falsos positivos. Es conocido que las células uroteliales pueden tener alteraciones moleculares, no detectables macroscópicamente, pero que nos indican una enfermedad urotelial de posible desarrollo tumoral posterior al seguimiento. En 2010, Shariat y cols. reportaron los resultados de sensibilidad/especificidad de una serie de biomarcadores comercializados, relacionando casos con resultados positivos a biomarcadores pero con citología urinaria negativa (25). Mirando los datos, la especificidad para la citología es buena (94%-99%), pero los biomarcadores no resultaron tan específicos (64%-84%). Un estudio prospectivo holandés examinó las sensibilidad/especificidad de varios biomarcadores en una población determinada de 1747 hombres. Los autores encontraron hematuria en 409 hombres, de los cuales 75 resultaron positivos para uno de los biomarcadores. De todos estos, solo 5 de 71 pacientes tenían cáncer al final del estudio (26).

En casos ambiguos, una óptima imagen obtenida, por ejemplo, con el PDD, puede mejorar la detección de enfermedad. Muchos años atrás, Mowatt y cols. realizaron una evaluación técnica, financiada por la NICE/UK, que mostró que la PDD encontró más lesiones tumorales, con una mayor sensibilidad que la cistoscopia con luz blanca convencional (27). Todos estos estudios se realizaron en una era de la cistoscopia con luz blanca de baja calidad, es por ello que la PDD y la *narrow band imaging* (NBI) han despertado el interés en la calidad de la cistoscopia con luz blanca. De todas maneras, la PDD parece ser superior en detectar lesiones: dos recientes estudios han reportado que, un 20% de lesiones tumorales significativas, pasaron desapercibidas con la cistoscopia con luz blanca. Una tasa de error del 20%, usando la luz blanca, significa que no estamos diagnosticando toda la enfermedad tumoral de un paciente. Sin embargo, la cistoscopia con fluorescencia está obteniendo resultados promisorios para la detección de cáncer (28).

Otro punto importante a considerar es, si no estamos detectando lesiones tumorales realmente existentes en el urotelio, debido a que no se está mirando en el sitio correcto. En otras palabras, los biomarcadores pueden ser positivos, pero no es posible detectar un tumor vesical, incluso bajo el microscopio, y todo esto porque el tumor en cuestión se encuentra fuera de la vejiga. Uno de los mejores artículos acerca de la presencia de tumor extravesical, ha sido realizado por el grupo de Studer, que incluyó una cohorte de pacientes con un largo seguimiento que han recibido varias veces instilaciones con BCG (29). La citología urinaria fue positiva en este contexto, y el grupo seguía en

busca de las lesiones tumorales. Lo que encontraron fue que, aproximadamente, la mitad de estos pacientes presentaban lesiones tumorales en el tracto urinario superior y que, aproximadamente, la mitad presentaban enfermedad tumoral con afectación prostática que no habían sido detectadas. El grupo de Studer propuso un algoritmo donde se recomienda un camino a seguir en caso de estar ante un paciente con citología positiva pero sin haber podido localizar el tumor (29). Los facultativos deben realizar una buena inspección del urotelio, tratando de encontrar enfermedad en el tracto urinario superior mediante citologías por lavado junto con biopsias de la próstata.

El rendimiento de los biomarcadores depende de su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Un ejemplo de biomarcador con elevado potencial diagnóstico es el Bladder Epicheck (BE). De acuerdo con los resultados de Witjies y cols., BE ha demostrado una especificidad del 88%, un valor predictivo negativo general de 95,1%, llegando hasta un 99,3% si se excluyen las recurrencias de bajo grado (17).

Del mismo modo, la expresión urinaria de un panel de 8 genes ha sido estudiada como un biomarcador potencial. Este clasificador de expresión de 8 genes logró una sensibilidad general y un valor predictivo negativo de 96% y 97%, respectivamente (18).

El futuro de los marcadores en el manejo del cáncer de vejiga se debe centrar en su valor predictivo negativo. Una prueba que sea un buen predictor de la ausencia de tumor, es muy útil ya que en la práctica clínica diaria nos indica que en los casos de test negativa se podrá obviar la cistoscopia y la citología.

CONCLUSIONES

La citología urinaria aún representa un complemento esencial en el seguimiento del TVNMI. Paciente con citología positiva durante su seguimiento deben ser evaluados cuidadosamente con una cistoscopia y biopsias aleatorias múltiples de la vejiga. En caso de citología positiva y cistoscopia negativa, la cistoscopia con PDD es recomendada con el objetivo de identificar áreas sospechosas y mejorar la localización de las biopsias. El tracto urinario superior, al igual que la uretra (anterior y posterior), debe ser igualmente evaluado ante una citología positiva sin evidencia de patología vesical. La alta cantidad de biomarcadores para el TVNMI en desarrollo representan el considerable interés que hay en esta área de investigación. Desafortunadamente, ninguno de los biomarcadores actualmente comercializados presentan una precisión diagnóstica mejor que la de la citología urinaria; principalmente, debido a la alta tasa de falsos negativos o falsos positivos de estos. Sin embargo, en el futuro, un alto valor predictivo negativo de estos biomarcadores podría usarse en pacientes que no requieran un seguimiento mediante la cistoscopia. Respecto a esto,

los biomarcadores urinarios requieren un desarrollo adicional, para poder aceptar su uso sin requerir asociarlos a otra prueba diagnóstica habitual. La actitud a seguir al obtener un resultado de un biomarcador positivo junto con una citología negativa, debe ser individualizada considerando la situación particular de cada paciente.

CORRESPONDENCIA:

Juan Palou
Departamento de Urología
Fundació Puigvert
Carrer de Cartagena, 340, 350
08025 Barcelona
e-mail: jpalou@fundacio-puigvert.es

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
- Prout GR Jr, Barton BA, Griffin PP, et al. Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. The National Bladder Cancer Group. *J Urol* 1992;148:1413-9.
- Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991;145:45-50.
- Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol* 2013;63:4-15.
- Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU, et al. The role of Bacillus Calmette Guerin in the treatment of non muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57:410-29.
- Cheng L, Davison DD, Lopez-Beltran A, et al. Biomarkers in bladder cancer: translational and clinical implications. *Oncol Hemat* 2014;89:73-111.
- Jakse G, Algaba F, Malmström P, et al. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004;45:539-46.
- 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* 1981:36.
- Palou J, Brausi M, Catto JWF. Management of Patients with Normal Cystoscopy but Positive Cytology or Urine Markers. *Eur Urol Oncol* 2019. DOI: 10.1016/j.euo.2019.06.017
- Sanderson KM, Rouprêt M. Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. *BJU Int* 2007;100:11.
- Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol* 2019;76(5):639-57.
- Hara T, Takahashi M, Gondo T, et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol* 2009;16:293-8.
- Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol* 2012;62:118-25.
- Bonnal JL, Rock A, Gagnat A, et al. Confocal laser endomicroscopy of bladder tumours associated with photodynamic diagnosis: an ex vivo pilot study. *Urology* 2012;80:1162.

15. 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):307-13.
16. Breda A, Territo A, Guttilla A. Correlation between confocal laser endomicroscopy (Cellvizio1) and histological grading of upper tract urothelial carcinoma: a step forward for a better selection of patients suitable for conservative management. *Eur Urol Focus* 2018;4:954-9.
17. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology* 2003;61:109-18.
18. Bhata A, Ritcha CR. N Urinary biomarkers in bladder cancer: where do we stand? *Curr Opin Urol* 2019;29:203-9.
19. Hajdinjak T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: metaanalysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2008;26:646-51.
20. Kim PH, Sukhu R, Cordon BH, et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in bladder cancer patients with negative surveillance cystoscopy. *BJU Int* 2014;114:354-9.
21. Jamshidian H, Kor K, Djalali M. Urine concentration of nuclear matrix protein 22 for diagnosis of transitional cell carcinoma of bladder. *Urol J* 2008;5:243-7.
22. Behrens T, Stenzl A, Bruning T. Factors influencing false-positive results for nuclear matrix protein 22. *Eur Urol* 2014;66:970-2.
23. Grossman HB, Soloway M, Messing E, et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2006;295:299-305.
24. Malkowicz SB. The application of human complement factor h-related protein (BTA TRAK) in monitoring patients with bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2000;27:63-73.
25. Shariat SF, Lotan Y, Vickers A, et al. Statistical consideration for clinical biomarker research in bladder cancer. *Urol Oncol* 2010;28:389-400.
26. Bangma CH, Loeb S, Busstra M, et al. Outcomes of a bladder cancer screening program using home hematuria testing and molecular markers. *Eur Urol* 2013;64:41-7.
27. 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;14:1-331, iii-iv.
28. Burger M, Grossman HB, Droller M, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;64:846-54.
29. Giannarini G, Birkhauser FD, Recker F, et al. Bacillus Calmette-Guérin failure in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder may be due to the urologist's failure to detect urothelial carcinoma of the upper urinary tract and urethra. *Eur Urol* 2014;65:825-31.