



Najnovšie trendy v diagnostike a liečbe urotelového karcinómu

MUDr. Zuzana Országhová, PhD.

II. onkologická klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského a Národný onkologický ústav, Bratislava

Urotelový karcinóm patrí medzi najčastejšie malignity močových ciest a jeho manažment prechádza v posledných rokoch dynamickým vývojom. Pokrok v diagnostike zahŕňa zavedenie multiparametrickej magnetickej rezonancie s využitím systému VI-RADS, pokročilé cystoskopické zobrazovacie metódy, rozvoj umelej inteligencie a implementáciu tekutej biopsie založenej na analýze cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA) a nádorovej DNA v moči (utDNA). Významnú úlohu nadobúda aj molekulárna diagnostika, ktorá umožňuje identifikáciu terapeutických cieľov, najmä alterácií FGFR2/3 a HER2 expresie. V liečbe svalovinu neinvazívneho karcinómu močového mechúra (NMIBC) sa rozširujú možnosti orgán zachovávajúcej liečby vrátane gérovej terapie, imunoterapie a nových intravezikálnych systémov. V prípade svalovinu invazívneho karcinómu (MIBC) priniesli štúdie NIAGARA, KEYNOTE-905/EV-303 a KEYNOTE-B15/EV-304 zásadné zmeny v perioperačnej liečbe a otvorili diskusiu o možnostiach zachovania močového mechúra u vybraných pacientov. V liečbe metastatického ochorenia sa kombinácia enfortumab vedotín a pembrolizumab stala novým štandardom prvej línie, zatiaľ čo erdafitinib a HER2-cielené konjugáty protilátka-liečivo (ADC) rozširujú možnosti personalizovanej liečby. Cieľom článku je zhrnúť najvýznamnejšie diagnostické a terapeutické trendy, ktoré formujú klinickú prax v roku 2026.

Kľúčové slová: urotelový karcinóm, karcinóm močového mechúra, imunoterapia, konjugáty protilátka-liečivo, enfortumab vedotín, biomarkery, cirkulujúca nádorová DNA, personalizovaná liečba

Current trends in the diagnosis and management of urothelial carcinoma

Urothelial carcinoma is among the most common malignancies of the urinary tract, and its management has undergone rapid evolution in recent years. Advances in diagnostics include the introduction of multiparametric magnetic resonance imaging with the VI-RADS scoring system, advanced cystoscopic imaging techniques, the development of artificial intelligence, and the implementation of liquid biopsy based on the analysis of circulating tumor DNA (ctDNA) and urinary tumor DNA (utDNA). Molecular diagnostics is also gaining increasing importance, enabling the identification of actionable therapeutic targets, particularly FGFR2/3 alterations and HER2 expression. In the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC), bladder-preserving approaches have expanded to include gene therapy, immunotherapy, and novel intravesical drug-delivery systems. In muscle-invasive bladder cancer (MIBC), the NIAGARA, KEYNOTE-905/EV-303, and KEYNOTE-B15/EV-304 trials have led to major changes in perioperative treatment and have renewed interest in bladder-preservation strategies for selected patients. In metastatic disease, the combination of enfortumab vedotin and pembrolizumab has become the new first-line standard of care, while erdafitinib and HER2-targeted antibody-drug conjugates (ADCs) are expanding the options for personalized treatment. The aim of this review is to summarize the most important diagnostic and therapeutic advances shaping clinical practice in 2026.

Key words: urothelial carcinoma, bladder cancer, immunotherapy, antibody-drug conjugates, enfortumab vedotin, biomarkers, circulating tumor DNA, personalized medicine

Onkológia (Bratisl.), 2026;21(3):156-160

ÚVOD

Urotelový karcinóm predstavuje v rozvinutých krajinách druhú najčastejšiu urologickú malignitu. Tieto epitelové nádory vychádzajúce z urotelu močových ciest môžu byť lokalizované v dolných močových cestách (85 %) zahŕňajúcich močový mechúr a uretru alebo v horných močových cestách (15 %) zahŕňajúcich obličkovú panvičku a ureter (1).

Karcinóm močového mechúra je deviatou najčastejšie diagnostikovanou malignitou celosvetovo, s viac ako 614 000 novými prípadmi a 220 000 úmrtiami ročne (2, 3). Z klinického hľadiska možno karcinómy močového mechúra rozdeliť do troch skupín, ktoré sa líšia manažmentom, prognózou a terapeutickými cieľmi. Prvú skupinu tvoria svalovinu neinvazívne karcinómy močového mechúra (non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC), pri ktorých je liečba zameraná na zníženie rizika recidívy a prevenciu progresie do pokročilejšieho štádia pri súčasnej minimalizácii nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou. Druhú skupinu tvoria svalovinu invazívne karcinómy močového mechúra (muscle-invasive bladder cancer,

MIBC), ktoré sú spojené s výrazne vyšším rizikom progresie a vyžadujú multidisciplinárny prístup zahŕňajúci kombináciu systémovej liečby, chirurgického zákroku alebo rádioterapie. Tretiu skupinu predstavuje metastatické ochorenie, pri ktorom vykazuje protinádorovú aktivitu viacero liečiv s rôznymi mechanizmami účinku a kľúčovou otázkou v manažmente je predĺženie prežívania a zlepšenie, resp. zachovanie kvality života (1).

Manažment urotelového karcinómu prechádza v súčasnosti významnými zmenami. Kým ešte pred niekoľkými rokmi boli terapeutické možnosti limitované najmä na chirurgickú liečbu, intravezikálnu terapiu a platinovú chemoterapiu, súčasný liečebný algoritmus zahŕňa imunoterapiu, konjugáty protilátka-liečivo (antibody-drug conjugates, ADC), cielenú liečbu založenú na prítomnosti molekulárnych alterácií a nové biomarkerovo riadené stratégie. Výsledky nedávnych klinických štúdií viedli k redefinovaniu štandardov liečby svalovinu invazívneho aj metastatického urotelového karcinómu a otvorili diskusiu o možnostiach zachovania močového mechúra u vy-



braných pacientov. Spolu s terapeutickým pokrokom dochádza k rozvoju molekulárnej diagnostiky vrátane analýzy cirkulujúcej nádorovej DNA a nádorovej DNA v moči, ktoré môžu v blízkej budúcnosti zásadne ovplyvniť rozhodovanie o intenzite a načasovaní systémovej liečby.

■ NOVINKY V DIAGNOSTIKE

Diagnostika urotelového karcinómu sa posúva od klasického morfológického hodnotenia k integrovanej diagnostike kombinujúcej pokročilé endoskopické a zobrazovacie metódy, histopatologické vyšetrenie a molekulárnu charakterizáciu nádoru.

Cystoskopia a transuretrálna resekcia nádoru močového mechúra (TURBT) zostávajú základnými diagnostickými a terapeutickými postupmi pri urotelovom karcinóme. V posledných rokoch sa pozornosť sústreďuje najmä na zvyšovanie kvality resekcie a využívanie technológií zlepšujúcich detekciu nádorových lézií. Okrem štandardnej cystoskopie v bielom svetle sa využívajú pokročilé metódy, predovšetkým fotodynamická diagnostika (blue-light cystoscopy) a úzkopásmové zobrazenie (narrow-band imaging), ktoré zlepšujú detekciu karcinómu *in situ* a multifokálnych lézií (4, 5). Novou oblasťou výskumu je implementácia umelej inteligencie do cystoskopického zobrazovania. Predbežné výsledky naznačujú, že algoritmy hlbokého učenia dokážu spoľahlivo identifikovať ploché lézie vrátane karcinómu *in situ* a v budúcnosti môžu slúžiť ako podporný nástroj pri diagnostike a navigácii TURBT (6, 7).

Multiparametrická magnetická rezonancia s využitím skórovacieho systému VI-RADS (Vesical Imaging Reporting and Data System) predstavuje významný pokrok v lokálnom stagingu karcinómu močového mechúra (8). VI-RADS štandardizuje spôsob interpretácie a reportovania MRI nálezov a umožňuje pomocou päťstupňového skórovacieho systému odhadnúť pravdepodobnosť invázie do svaloviny. Viaceré validačné štúdie preukázali vysokú diagnostickú presnosť a reprodukovateľnosť tejto metodiky pri rozlišovaní medzi NMIBC a MIBC (9, 10). Pri interpretácii je potrebné zohľadniť možné limitácie, najmä pooperačné zmeny po TURBT, postihnutie ureterálnych ústí a prítomnosť multifokálnych papilárnych nádorov. V súčasnosti sa VI-RADS stáva súčasťou predoperačného stagingu a môže pomôcť pri výbere pacientov vhodných na orgán-zachovávajúce terapeutické stratégie (8, 11).

Významným trendom v diagnostike urotelového karcinómu je rozvoj tekutej biopsie založenej na analýze cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA) v periférnej krvi a nádorovej DNA v moči (utDNA). Výhodou týchto metód je možnosť opakovaného odberu, monitorovania molekulárnych zmien v priebehu ochorenia a zachytenia nádorovej heterogenity, ktorá nemusí byť reprezentovaná v jednej vzorke tkaniva (12, 13). ctDNA umožňuje neinvazívnu detekciu minimálnej reziduálnej choroby (MRD), monitorovanie odpovede na liečbu a identifikáciu pacientov s vysokým rizikom relapsu po radikálnej liečbe (14). V exploratívnych analýzach štúdie CheckMate 274 bola pozitívna ctDNA po cystektómii spojená s výrazne vyšším rizikom recidívy, pričom pacienti s pozitívnou ctDNA profitovali z adjuvantného nivolumabu viac ako ctDNA-negatívni pacienti (15). Štúdia IMvigor010 hodnotila prínos adjuvantného atezolizumabu po radikálnej cystektómii u pacientov s vysokorizikovým MIBC, pričom následná analýza preukázala benefit

u pacientov s pozitívnou ctDNA, čím podporila koncept ctDNA ako biomarkera MRD a nástroja pre selekciu adjuvantnej liečby (16, 17). Analýza ctDNA v štúdií NIAGARA ukázala, že klírens ctDNA počas perioperačnej liečby chemoterapiou s durvalumabom bol spojený s vyššou mierou patologickej kompletnej odpovede a lepšími dlhodobými výsledkami, čo podporuje potenciálne využitie ctDNA ako biomarkera odpovede na liečbu (18). utDNA predstavuje biomarker špecifický pre nádory močových ciest, keďže pochádza priamo z nádorových buniek uvoľňovaných do moču. To jej umožňuje citlivejšie zachytiť lokálnu nádorovú aktivitu, najmä pri NMIBC a lokalizovanom MIBC. Doteraz publikované výsledky poukazujú na vysokú diagnostickú výkonnosť, so senzitivitou v rozmedzí 80 – 90 % a špecificitou 90 – 100 % (19). Okrem diagnostiky sa utDNA javí ako sľubný nástroj na monitorovanie MRD, hodnotenie odpovede na intravezikálnu alebo systémovú liečbu a včasnú detekciu lokálnej recidívy (20). Kombinované využitie ctDNA a utDNA by tak v budúcnosti mohlo umožniť komplexné hodnotenie systémovej aj lokálnej nádorovej aktivity a stať sa základom biomarkerozo riadeného manažmentu pacientov s urotelovým karcinómom.

Molekulárna diagnostika sa postupne stáva integrálnou súčasťou manažmentu pokročilého urotelového karcinómu. Podľa NCCN Guidelines z roku 2026 sa odporúča somatické molekulárne testovanie u všetkých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým ochorením už pri stanovení diagnózy, pričom vyšetrenie by malo zahŕňať predovšetkým FGFR2/3 alterácie a overexpresiu HER2 (1). Klinický význam molekulárnej diagnostiky súvisí predovšetkým s možnosťou biomarkerozo riadenej liečby – indikáciu FGFR inhibítora erdafitinibu (21), respektíve HER2-cielenej terapie trastuzumab-deruxtekanom (22). Molekulárne testovanie preto nemožno vnímať iba ako výskumný nástroj, ale už ako súčasť praktického rozhodovania o liečbe pacientov s pokročilým ochorením.

■ NOVÉ PRÍSTUPY V LIEČBE NMIBC

V manažmente NMIBC možno v posledných rokoch pozorovať významný pokrok, a to najmä v skupine pacientov s vysokorizikovým BCG-unresponsive ochorením. Kým radikálna cystektómia zostáva štandardným kuratívnym postupom, pribúdajú alternatívne orgán zachovávajúce prístupy (13). Medzi najdôležitejšie novinky ostatných rokov patrí systémová imunoterapia pembrolizumabom (23), ako aj nové intravezikálne stratégie vrátane génovej terapie nadofaragene firadenovec (24) a nogapendekin alfa inbakiect v kombinácii s BCG (25). Ďalšou perspektívnou intravezikálnou liečbou je systém TAR-200 umožňujúci kontinuálne uvoľňovanie gemcitabínu do močového mechúra (26). Výsledky uvedených štúdií preukázali vysoké miery kompletnej odpovede a predĺženie času do recidívy, čím rozšírili možnosti liečby pacientov, ktorí nie sú vhodní na radikálnu cystektómiu alebo ju odmietajú.

Kombinácia intravezikálnej liečby s imunoterapiou je študovaná aj u pacientov s vysokorizikovým BCG-naívnym NMIBC. V štúdií POTOMAC viedlo pridanie durvalumabu k indukčnej a udržiavacej BCG terapii v tejto skupine pacientov k zlepšeniu DFS v porovnaní so samotnou BCG liečbou, čo podporuje ďalšie skúmanie účinnosti imunoterapie aj v skorších štádiách ochorenia (27).

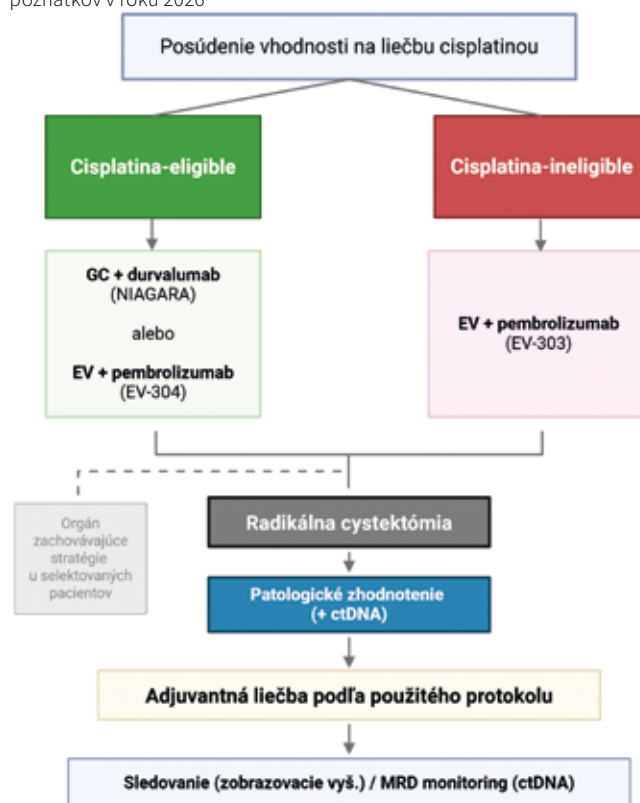


PERIOPERAČNÁ LIEČBA MIBC A OTÁZKA ZACHOVANIA MOČOVÉHO MECHÚRA

V liečbe MIBC bola dlhodobo štandardom neoadjuvantná chemoterapia na báze cisplatiny nasledovaná radikálnou cystektómiou. Najnovšie dáta však zásadne menia perioperačný algoritmus. V štúdií NIAGARA viedlo pridanie durvalumabu ku gemcitabínu a cisplatine v neoadjuvantnej fáze, s následnou adjuvantnou monoterapiou durvalumabom po cystektómii, k signifikantnému zlepšeniu event-free survival (EFS) aj celkového prežívania (OS) v porovnaní so samotnou neoadjuvantnou chemoterapiou. Rozdiel v dvojročnom EFS bol 67,8 % vs. 59,8 % (HR 0,68) a v dvojročnom OS 82,2 % vs. 75,2 % (HR 0,75), pri porovnateľnom výskyte liečbou podmienených nežiaducich udalostí grade 3 – 4 (28). Avšak za najvýznamnejší úspech možno považovať presun kombinácie enfortumab vedotín (EV) + pembrolizumab z metastatického ochorenia do perioperačného manažmentu. V štúdií KEYNOTE-905/EV-303 u cisplatina-ineligible pacientov viedla perioperačná liečba EV + pembrolizumab v kombinácii s radikálnou cystektómiou k výraznému zlepšeniu výsledkov oproti samotnej chirurgii: dvojročné EFS bolo 74,7 % vs. 39,4 % (HR 0,40) a dvojročné OS 79,7 % vs. 63,1 % (HR 0,50). Dosiahnutie patologickej kompletnej odpovede bolo pozorované u 57,1 % pacientov (29). Na kongrese ASCO GU 2026 boli prezentované aj výsledky štúdie KEYNOTE-B15/EV-304, ktorá porovnávala perioperačnú kombináciu EV + pembrolizumab s neoadjuvantnou chemoterapiou gemcitabín + cisplatina u cisplatina-eligible pacientov (30). V porovnaní so štandardnou chemoterapiou viedla liečba EV + pembrolizumab k významnému zlepšeniu EFS (dvojročné EFS 79,4 % vs. 66,2 %; HR 0,53; 95 % CI 0,41 – 0,70) a OS (dvojročné OS 86,9 % vs. 81,3 %; HR 0,65; 95 % CI 0,48 – 0,89). Zároveň bola pozorovaná výrazne vyššia miera patologickej kompletnej odpovede (55,8 % vs. 32,5 %). Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou grade 3 – 4 sa vyskytli u 75,7 % pacientov liečených kombináciou EV + pembrolizumab a u 67,2 % pacientov liečených gemcitabínom a cisplatinou. Význam tejto štúdie spočíva nielen v zlepšení prežívania a pCR, ale aj v tom, že ide o prvú veľkú randomizovanú štúdiu, ktorá preukázala superioritu kombinácie ADC a imunoterapie oproti štandardnej a roky používanej neoadjuvantnej liečbe MIBC.

Význam orgán zachovávajúcich prístupov pri liečbe MIBC v posledných rokoch výrazne narastá. Viaceré štúdie skúmali a stále skúmajú možnosť vyhnúť sa radikálnej cystektómii u pacientov s kompletnou klinickou odpoveďou po neoadjuvantnej liečbe (31-34). Výsledky ukázali, že u starostlivo selektovaných pacientov možno dosiahnuť vysokú mieru prežívania bez metastáz pri zachovaní močového mechúra. Pozornosť sa sústreďuje najmä na využitie ctDNA, utDNA, opakovanej cystoskopie a multiparametrickej MRI na identifikáciu pacientov s minimálnym rizikom reziduálneho ochorenia (14, 16-18). Medzinárodné odporúčania naznačujú, že kombinácia klinickej kompletnej odpovede a negativity ctDNA by mohla v budúcnosti slúžiť ako základ na individualizáciu rozhodovania o odložení alebo vynechaní radikálnej cystektómie. Hoci radikálna cystektómia naďalej zostáva štandardnou liečbou lokalizovaného MIBC, orgán zachovávajúc prístupy vrátane trimodálnej liečby predstavujú u vybraných pacientov etablovanú terapeutickú alternatívu. Predmetom súčasného výskumu zostáva pre-

Obrázok. Návrh perioperačného manažmentu MIBC podľa aktuálnych poznatkov v roku 2026



ctDNA – cirkulujúca nádorová DNA, EV – enfortumab vedotín, GC – gemcitabín + cisplatina, MIBC – svalovinu infiltrujúce karcinómy močového mechúra, MRD – minimálna reziduálna choroba

dovšetkým rozvoj inovatívnych biomarkerovo riadených stratégií, ktoré by umožnili bezpečnú selekciu pacientov vhodných na zachovanie močového mechúra (1, 35, 36).

Na základe výsledkov štúdií NIAGARA, KEYNOTE-905/EV-303 a KEYNOTE-B15/EV-304 možno navrhnúť aktualizovaný algoritmus perioperačného manažmentu MIBC, ktorý zohľadňuje vhodnosť pacienta na liečbu cisplatinou a integruje imunoterapiu a ADC do štandardnej klinickej praxe (obrázok).

SYSTÉMOVÁ LIEČBA METASTATICKÉHO OCHORENIA

Zásadný prelom v liečbe lokálne pokročilého a metastatického urotelového karcinómu priniesla štúdia EV-302/KEYNOTE-A39, ktorá porovnávala kombináciu EV + pembrolizumab so štandardnou platinovou chemoterapiou (gemcitabín s cisplatinou alebo karboplatinou) v prvej línii liečby (37). Kombinácia EV + pembrolizumab viedla k významnému zlepšeniu všetkých hlavných klinických parametrov. Medián prežívania bez progresie (PFS) v ramene EV + pembrolizumab bol 12,5 mesiaca vs. 6,3 mesiaca pri chemoterapii (HR 0,45; 95 % CI 0,38 – 0,54; $p < 0,001$) a medián OS dosiahol 31,5 mesiaca v porovnaní so 16,1 mesiaca v chemoterapeutickom ramene (HR 0,47; 95 % CI 0,38 – 0,58; $p < 0,001$). Celková miera objektívnych odpovedí v ramene EV + pembrolizumab bola 67,7 %, pričom kompletná odpoveď bola zaznamenaná u 29,1 % pacientov, v porovnaní so 44,4 % a 12,5 % v kontrolnom ramene. Benefit liečby bol pozorovaný naprieč všetkými sledovanými podskupinami u pacientov vhodných aj nevhodných na cisplatinu. Výskyt nežiaducich udalostí grade 3 – 4 bol porovnateľný medzi ramenami (55,9 %



vs. 69,5 %). Na základe výsledkov tejto štúdie sa kombinácia EV + pembrolizumab stala novým preferovaným štandardom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým ochorením v prvej línii (1, 35, 38).

Optimálne sekvenovanie liečby po progresii na EV + pembrolizumab zatiaľ nie je definitívne stanovené a zostáva predmetom prebiehajúceho výskumu. V druhej línii do úvahy prichádza platinová chemoterapia, erdafitinib pri FGFR alteráciách a HER2-cielená liečba u HER2-pozitívnych nádoroch. Štúdia THOR hodnotila účinnosť FGFR inhibítora erdafitinibu u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým urotelovým karcinómom s preukázanými alteráciami FGFR2/3 po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou. V porovnaní s chemoterapiou viedol erdafitinib k signifikantnému predĺženiu PFS (medián PFS 5,6 vs. 2,7 mesiaca; HR 0,58) aj OS (medián OS 12,1 vs. 7,8 mesiaca; HR 0,64), s porovnateľným výskytom nežiaducich udalostí grade 3 – 4 (21).

HER2 predstavuje pri urotelovom karcinóme perspektívny terapeutický cieľ, hoci staršie stratégie založené na monoklonálnych protilátkach alebo tyrozínkinázových inhibítoroch mali limitovanú účinnosť (39). Skutočný posun priniesli až HER2-cielené ADC – trastuzumab deruxtekan a disitamab vedotín. V štúdií DESTINY-PanTumor02 s trastuzumab deruxtekanom boli u pacientov s karcinómom močového mechúra pozorované objektívne odpovede u 39 % pacientov, resp. 56,3 % pri HER2 3+ expresii. Medián PFS bol 7,0 mesiacov a medián OS 12,8 mesiaca (22). Disitamab vedotín v dvoch štúdiách fázy II u pacientov s HER2-pozitívnym lokálne pokročilým alebo metastatickým urotelovým karcinómom dosiahol objektívnu odpoveď 50,5 % a medián trvania odpovede 7,3 mesiaca. Medián PFS bol 5,9 mesiaca a medián OS 14,2 mesiaca (40). Uvedené dáta podporujú zaradenie testovania alterácií FGFR2/3 a expresie

HER2 do diagnostického algoritmu pokročilého ochorenia ako nevyhnutnú súčasť biomarkerovo riadenej liečby.

ZÁVER

Urotelový karcinóm patrí medzi malignity, pri ktorých v posledných rokoch došlo k najvýraznejšiemu pokroku v diagnostike aj liečbe. Implementácia pokročilých zobrazovacích metód, molekulárnej diagnostiky a tekutej biopsie umožňuje presnejšiu stratifikáciu pacientov a vytvára predpoklady na individualizovaný prístup k liečbe. Súčasne dochádza k zásadnej zmene terapeutických algoritmov naprieč všetkými štádiami ochorenia. Pri NMIBC sa rozširujú možnosti orgán zachovávačnej liečby, pri MIBC sa perioperačná imunoterapia s ADC stávajú súčasťou nových liečebných štandardov a pri metastatickom ochorení biomarkerovo riadená liečba významne rozširuje terapeutické možnosti.

Budúci vývoj manažmentu urotelového karcinómu pravdepodobne smeruje k ďalšej integrácii molekulárnych biomarkerov, ctDNA a utDNA do klinického rozhodovania, optimalizácii sekvencie nových liečiv a rozvoju orgán zachovávajúcich stratégií. Cieľom týchto zmien nie je len snaha o predĺženie prežívania pacientov, ale aj optimalizácia liečebných stratégií s dôrazom na zachovanie kvality života a individualizáciu starostlivosti. Urotelový karcinóm sa tak postupne stáva modelovým príkladom transformácie modernej onkológie smerom k precíznej medicíne.

Autorka deklaruje, že v súvislosti s obsahom článku nemá žiadny konflikt záujmov.

MUDr. Zuzana Országhová, PhD.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
zuzana.orszaghova@nou.sk

Literatúra

1. Flaig TW, Spiess PE, Abern M, et al. Bladder Cancer, Version 1.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2026;24(5):186-203.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Available from: <<https://gco.iarc.who.int/today>>.
4. Gravestock P, Coulthard N, Veeratterapillay R, et al. Systematic review and meta-analysis of narrow band imaging for non-muscle-invasive bladder cancer. Int J Urol. 2021;28(12):1212-7.
5. Motlagh RS, Ghoreif A, Yanagisawa T, et al. Surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer with blue-light cystoscopy: a meta-analysis. BJU Int. 2024;134(4):526-33.
6. Mutaguchi J, Oda M, Tanegashima T, et al. AI System for Detecting Flat Bladder Tumours in Cystoscopic Images. EMJ Urol. 2025;13(1):57-58.
7. EAU 2025: Artificial Intelligence System for Detecting Flat Bladder Tumors in Cystoscopic Images (online). Uro today 2025. Available from: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/eau-2025/eau-2025-bladder-cancer/159179-eau-2025-artificial-intelligence-system-for-detecting-flat-bladder-tumors-in-cystoscopy-images.html>
8. Pecoraro M, Cipollari S, Messina E, et al. Multiparametric MRI for Bladder Cancer: A Practical Approach to the Clinical Application of VI-RADS. Radiology. 2025;314(3):e233459.
9. Metwally MI, Zeed NA, Hamed EM, et al. The validity, reliability, and reviewer acceptance of VI-RADS in assessing muscle invasion by bladder cancer: a multicenter prospective study. Eur Radiol. 2021;31(9):6949-61.
10. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). Eur Urol. 2018;74(3):294-306.
11. Panebianco V, Briganti A, Efsthathiou JA, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) for Bladder Cancer Diagnosis and Staging: A Guide for Clinicians from the American College of Radiology VI-RADS Steering Committee. Eur Urol. 2026;89(6):487-99.
12. Aragon-Ching JB, Urabe F, Yajima S. Circulating tumor DNA as a prognostic and monitoring biomarker in urothelial cancers. Front Oncol. 2026;16:1767712.
13. Meeks JJ. The changing landscape of urothelial carcinoma: on the edge of a paradigm shift. J Clin Invest. 2026;136(5):e202079.
14. Crupi E, de Padua TC, Marandino L, et al. Circulating tumor DNA as a Predictive and Prognostic Biomarker in the Perioperative Treatment of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. Eur Urol Oncol. 2024;7(1):44-52.
15. Galsky MD, Gschwend JE, Milowsky MI, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: 5-year efficacy and ctDNA results from CheckMate 274. Ann Oncol. 2026;37(1):69-78.
16. Powles T, Assaf ZJ, Degaonkar V, et al. Updated Overall Survival by Circulating Tumor DNA Status from the Phase 3 IMvigor010 Trial: Adjuvant Atezolizumab Versus Observation in Muscle-invasive Urothelial Carcinoma. Eur Urol. 2024;85(2):114-22.
17. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. Nature. 2021;595(7867):432-7.
18. Powles T, Heijden MSVD, Wang Y, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) who received perioperative durvalumab (D) in NIAGARA. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(16_suppl):4503-.
19. Gonzalez-Padilla DA, Subiela JD, Guerrero-Ramos F, et al. Latest developments in urinary tumor DNA and its current clinical role in urothelial bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma. Curr Opin Urol. 2026;36(3):219-26.



20. Lee J, Chen F, Lopez-Beltran A, et al. Urinary Tumor DNA-based Liquid Biopsy in Bladder Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2025;11(6):978-90.
21. Lorient Y, Matsubara N, Park SH, et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1961-71.
22. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):47-58.
23. Necchi A, Roumiguie M, Kamat AM, et al. Pembrolizumab monotherapy for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer without carcinoma in situ and unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(6):720-30.
24. Boorjian SA, Alemezaffar M, Konety BR, et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):107-17.
25. Keam SJ. Nogapendekin alfa Inbakicept: First Approval. *Drugs*. 2024;84(7):867-74.
26. Daneshmand S, Van der Heijden MS, Jacob JM, et al. TAR-200 for Bacillus Calmette-Guerin-Unresponsive High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results From the Phase IIb SunRISe-1 Study. *J Clin Oncol*. 2025;43(33):3578-88.
27. De Santis M, Palou Redorta J, Nishiyama H, et al. Durvalumab in combination with BCG for BCG-naïve, high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer (POTOMAC): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2025;406(10516):2221-34.
28. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, A, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(19):1773-86.
29. Vulsteke C, Adra N, Danchaivijitr P, et al. Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 2026;394(13):1257-69.
30. Galsky MD, Valderrama BP, Maruzzo M, et al. Neoadjuvant and adjuvant enfortumab vedotin (EV) plus pembrolizumab (pembro) for participants with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) who are eligible for cisplatin: Randomized, open-label, phase 3 KEYNOTE-B15 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(7_suppl):LBA630-LBA.
31. Ghatalia P, Ross EA, Zibelman MR, et al. A phase 2 trial of risk enabled therapy after neoadjuvant chemo-immunotherapy for muscle-invasive bladder cancer (RETAIN-2). *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(5_suppl):815-.
32. Garcia-Del-Muro X, Valderrama B, Medina-Colmenero A, et al. Bladder Preservation with Durvalumab plus Tremelimumab and Concurrent Radiotherapy in Patients with Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer (IMMUNOPRESERVE): A Phase II Spanish Oncology GenitoUrinary Group Trial. *Clin Cancer Res*. 2025;31(4):659-66.
33. Geynisman DM, Abbosh PH, Ross E, et al. Phase II Trial of Risk-Enabled Therapy After Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer (RETAIN 1). *J Clin Oncol*. 2025;43(9):1113-22.
34. Galsky MD, Daneshmand S, Izadmehr S, et al. Gemcitabine and cisplatin plus nivolumab as organ-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2825-34.
35. van der Heijden AG, Bruins HM, Carrión A, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2025 Guidelines. *Eur Urol*. 2025;87(5):582-600.
36. Necchi A, Galsky MD, Dizman N, et al. End Points for the Next-Generation Bladder-Sparing Perioperative Trials for Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Clin Oncol*. 2025;43(32):3536-44.
37. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(10):875-88.
38. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2024;35(6):485-90.
39. Albarran V, Rosero DI, Chamorro J, et al. Her-2 Targeted Therapy in Advanced Urothelial Cancer: From Monoclonal Antibodies to Antibody-Drug Conjugates. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20).
40. Sheng X, Wang L, He Z, et al. Efficacy and Safety of Disitamab Vedotin in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Combined Analysis of Two Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2024;42(12):1391-402.