

Comment | Published: 05 May 2026

HER2 in urothelial cancer: clinical speed outpacing diagnostic clarity

[Emanuele Crupi](#) ✉, [Filippo Pederzoli](#), [Robert A. Huddart](#), [Liang Cheng](#) & [Daniele Raggi](#) ✉

HER2 NELL'UROTIELIALE: LA TERAPIA CORRE, LA DIAGNOSI ARRANCA

1

RC48-C016

Disitamab vedotin + toripalimab: nuovo pilastro nel **metastatico HER2-expressing**.
PFS 13,1 vs 6,5 mesi; OS 31,5 vs 16,9 mesi vs platino.

2

Il problema

Positività HER2 riportata dal 4% a oltre l'80%
inconsistenza metodologica più che reale eterogeneità tumorale.

3

Conseguenza

Misclassificazione sistematica dei pazienti, con ricadute su eleggibilità ai trial e accesso alle terapie.

La fragilità del biomarcatore emerge da due dati. il primo misura quanto la definizione di "HER2-positivo" dipenda dal metodo; il secondo, quanto poco l'espressione sia stabile all'interno dello stesso paziente.

4–83%

range di positività HER2 riportata a seconda del sistema di scoring applicato

55%

discordanza HER2 tra tumore primitivo e sedi metastatiche, marcata nelle alte vie

MESSAGGIO CHIAVE

Il problema ha due radici. La prima è metodologica: mancano criteri di lettura specifici per l'uroteliale, per cui si adottano quelli di altri tumori su campioni diversi tra loro. La seconda è biologica: l'espressione di HER2 non è stabile, cambia tra tumore primitivo e metastasi e si modifica dopo i trattamenti.

Nodo	Criticità	Implicazione
Criteri di scoring	Mutuati da altri istotipi	Framework disease-specific
Tipo di campione	Biopsia / TURB / cistectomia	Soglie non standardizzate
Eterogeneità spaziale	Discordanza fino al 55%, alte vie	Una biopsia non basta
Evoluzione temporale	Rimodellamento sotto terapia	Rivalutare, non affidarsi all'archivio
Correlato molecolare	ctDNA ERBB2 (HERALD)	Biopsia liquida come monitoraggio

VERSO UN FRAMEWORK UROTELIALE-SPECIFICO

il problema non è solo come misuriamo HER2 (righe 1-2), ma che HER2 stesso è un bersaglio mobile (righe 3-4) — e questo impone di superare la biopsia tissutale singola verso approcci dinamici (riga 5).

TAKE-HOME

HER2 nell'uroteliale andrebbe concettualizzato come un continuum biologico — plasmato da livello di espressione, contesto cellulare, architettura clonale e storia di trattamento — più che come marcatore binario.

Allineare lo slancio terapeutico degli ADC anti-HER2 alla chiarezza diagnostica è oggi una priorità: non per rallentare il progresso, ma per ancorarlo alla biologia del tumore.

TAKE-HOME OPERATIVO • HER2 NELLA PRATICA

1 Testare HER2 non è più accademico

Condiziona l'accesso a disitamab vedotin.

NB: Se lo richiedi, specifica il campione (biopsia / TURB / cistectomia): le soglie non sono standardizzate e il referto va letto sapendolo.

2 Un solo blocco d'archivio può misclassificare

Nel setting metastatico o alla progressione valuta la ri-biopsia: discordanza primitivo-metastasi fino al 55%, marcata nelle alte vie. Non affidarti al primitivo storico.

3 “HER2-negativo” va letto con cautela

Espressione bassa o eterogenea può comunque rispondere agli ADC; il cut-off binario è provvisorio. Occhio alla biopsia liquida (ctDNA ERBB2, HERALD) come monitoraggio in arrivo.

Finché manca un framework uroteliale-specifico, il rischio non è il farmaco ma **il criterio con cui selezioniamo chi lo riceve.**