

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
journal homepage: [www.europeanurology.com](http://www.europeanurology.com)



European Association of Urology



## Review – Bladder Cancer

# Histological Subtypes and Divergent Differentiation of Urothelial Carcinoma: Histology, Genomics, and Management Implications

Can Aydogdu<sup>a</sup>, Laura Bukavina<sup>a</sup>, Liang Cheng<sup>b</sup>, Hikmat A. Al-Ahmadie<sup>c</sup>, Omar Alhalabi<sup>d</sup>, Jason R. Brown<sup>e</sup>, Antonio Lopez-Beltran<sup>f</sup>, Petros Grivas<sup>g</sup>, Clara Hwang<sup>h</sup>, G. Daniel Grass<sup>i</sup>, Ashish M. Kamat<sup>j</sup>, Jonathan Chatzkel<sup>i</sup>, Omar Mian<sup>g</sup>, Andrea Necchi<sup>k</sup>, Jeff Ross<sup>l</sup>, Andrea B. Apolo<sup>m</sup>, Philippe E. Spiess<sup>i</sup>, Roger Li<sup>i,\*</sup>

I sottotipi istologici e la differenziazione divergente del carcinoma uroteliale sono entità biologicamente distinte e clinicamente aggressive, spesso sottostadiate alla TURB.

La caratterizzazione patologica e molecolare accurata è essenziale per selezionare i pazienti candidati a cistectomia radicale precoce e a terapie sistemiche mirate, oltre il classico schema a base di cisplatino.

Aydogdu C, et al. Eur Urol 2026

## SOTTOTIPI ISTOLOGICI: BACKGROUND E LIMITI

### 1 WHO 2022

Da “variante” a “**sottotipo**”.

**Refertare presenza e percentuale delle varianti.**

### 2 EAU 2026

Sottotipi NMIBC = rischio altissimo (very high risk)

**Discutere cistectomia radicale precoce.**

### 3 Allert

**pCR** e downstaging non equivalgono, di per sé, a un beneficio di sopravvivenza.

## MESSAGGIO CHIAVE

La mappatura molecolare assegna a ciascun istotipo un programma biologico **proprio** (CDH1 nel plasmocitoide, FGFR3 nel nested, ERBB2 nel micropapillare), con implicazioni terapeutiche che divergono dallo schema convenzionale.

**Per l'urologo:** la percentuale della variante guida l'indicazione; refertazione accurata alla TURB e profilo molecolare al centro della selezione. Oltre al piccole cellule, algoritmi condivisi non sono ancora definibili.

## PERCHÉ I SOTTOTIPI NON SI TRATTANO COME L'UROTIELIALE CONVENZIONALE

# 52,7%

**upstaging patologico nel MICROPAPILLARE**  
(metastasi N occulte 27,3%)

# 159,5 vs 18,3 mesi

OS con neoadiuvante vs chirurgia upfront nel  
**PICCOLE CELLULE** (serie MD Anderson)

## REPORT PER SOTTOTIPO

| Sottotipo            | Alterazione chiave              | Segnale terapeutico                      | Nota gestionale                            |
|----------------------|---------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Squamoso             | Basale · EGFR · TP53            | ICI per ricco infiltrato immune          | RC; NAC non indicata nel puro              |
| Adenocarcinoma       | KRAS · TP53; subset MSI-H       | Pembrolizumab se MSI-H                   | RC upfront; NAC di routine non supportata  |
| Micropapillare       | ERBB2 / HER2; luminale          | ADC anti-HER2 (RC48); FGFR / PI3K        | Upstaging ~53%; RC precoce vs risk-adapted |
| Sarcomatoide         | EMT; TP53/RB1; PD-L1 alto       | ICI attivo (ABACUS-2 pCR 75%)            | RC; NAC intensificata, dati misti          |
| Plasmocitoide        | Perdita di CDH1 (patognomonica) | Chemio-refrattario; EV ORR 62%           | Margini difficili; NAC individualizzata    |
| Nested               | FGFR3 in ~40%                   | FGFR-inibitori (ORR 45%, DCR 73%)        | Come UC stadio per stadio; RC upfront      |
| Piccole cellule (NE) | TP53/RB1; MYC ampl.             | Cisplatino-etoposide; DLL3; Nectin-4 neg | NAC EP raccomandata; TMT opzione locale    |

## TAKE-HOME OPERATIVO · DAL REFERTO ALLA DECISIONE

### 1 Referta la % di componente, non solo l'istotipo

Alla TURB: campionamento adeguato e refertazione con classificazione del sottotipo (WHO 2022) con report percentuale.

### 2 Non fidarti dei surrogati patologici

pCR e downstaging non equivalgono a un beneficio di sopravvivenza in modo uniforme tra gli istotipi. Pesalo nel counseling e prima di de-escalare il trattamento.

### 3 Attuali evidenze

RC precoce preferenziale per la maggior parte dei sottotipi, con eccezioni caso per caso.

Il “piccole cellule” resta l’unica entità con algoritmo definito (EP neoadiuvante). Segnali per ADC e terapie mirate promettenti ma su serie retrospettive: i trial di fase III non riportano dati istotipo-specifici

*terapie mirate solo entro trial/MDT. La % di componente è la domanda per il tumor board.*

Il paradigma **one-size-fits-all** è superato in biologia, non ancora negli algoritmi: fino ad allora, **refertazione accurata e MDT** restano gli strumenti da adottare nella pratica clinica.