

## Prognostic significance of FGFR3 and EGFR in recurrent muscle-invasive bladder cancer

Mirzagaleb TILLASHAYKHOV<sup>1</sup>, Elena BOYKO<sup>2</sup>, Sherali YUSUPOV<sup>3</sup>,  
Nurjan SULLETBAYEV<sup>4</sup>, Alexander DYU<sup>5</sup>

Tashkent State Medical University

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received August 2025

Received in revised form

15 August 2025

Accepted 15 September 2025

Available online

05 October 2025

#### Keywords:

muscle-invasive bladder  
cancer,  
recurrence,  
prognostic markers,  
FGFR3,  
EGFR,  
immunohistochemistry,  
survival.

### ABSTRACT

The aim of the study is to assess the prognostic significance of FGFR3 and EGFR expression in the recurrence of bladder muscle-invasive cancer (BMIC). The study included 73 patients with histologically confirmed recurrence of BMIC. The level of marker expression was determined by the immunohistochemical method, and survival was assessed using the Kaplan-Meier method and Cox's proportional hazards model. High EGFR expression was associated with low tumor differentiation, early recurrence, and a significant decrease in 3-year survival ( $p=0.003$ ). FGFR3 had a moderate prognostic value. In the multivariate analysis, EGFR was an independent risk factor ( $HR=2.17$ ;  $p=0.006$ ). The obtained data confirm the significance of EGFR as a prognostic marker in the recurrence of BMIC and its potential as a target for personalized therapy.

2181-3663/© 2025 in Science LLC.

DOI: <https://doi.org/10.47689/2181-3663-vol4-iss3-pp338-344>

This is an open-access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

<sup>1</sup> Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology, Oncohematology, and Radiation Oncology at Tashkent State Medical University.

<sup>2</sup> Doctor of Medical Sciences, Head of the Oncourology Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

<sup>3</sup> Candidate of Medical Sciences, Head of the Oncourology Department, Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

<sup>4</sup> Basic Doctoral Student at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology; Physician at the Oncourology Department, Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

<sup>5</sup> Physician at the Oncourology Department, Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

## Қовуқ мушак инвазив саратонининг рецидивидида FGFR3 ва EGFR нинг прогностик аҳамияти

### АННОТАЦИЯ

#### Калит сўзлар:

мушак инвазив қовуқ саратони, рецидив, прогностик маркерлар, FGFR3, EGFR, иммуногистокимёвий текширув.

Тадқиқотнинг мақсади қовуқ мушак-инвазив саратони (ҚМИС) рецидивидида FGFR3 ва EGFR экспрессиясининг прогностик аҳамиятини баҳолашдан иборат. Тадқиқотга ҚМИСнинг гистологик тасдиқланган рецидиви бўлган 73 нафар бемор киритилган. Маркерлар экспрессияси даражаси иммуногистокимёвий усул билан аниқланди, яшовчанлик Каплан-Мейер усули ва Кокснинг мутаносиб хавф модели ёрдамида баҳоланди. EGFRнинг юқори экспрессияси ўсманинг паст дифференциацияси, эрта рецидив ва 3-йиллик яшовчанликнинг сезиларли пасайиши билан боғлиқ еди ( $p=0,003$ ). FGFR3 ўртача прогностик аҳамиятга ега бўлди. Кўп омилли таҳлилда EGFR мустақил хавф омили бўлган ( $HR=2,17$ ;  $p=0,006$ ). Олинган маълумотлар EGFRнинг ҚМИС рецидивидида прогностик маркер сифатида аҳамиятини ва унинг шахсга йўналтирилган терапия учун нишон сифатидаги салоҳиятини тасдиқлайди.

## Прогностическая значимость FGFR3 и EGFR при рецидиве мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

### АННОТАЦИЯ

#### Ключевые слова:

мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, рецидив, прогностические маркеры, FGFR3, EGFR, иммуногистохимия, выживаемость.

Целью исследования явилась оценка прогностической значимости экспрессии FGFR3 и EGFR при рецидиве мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП). В исследование включены 73 пациента с гистологически подтверждённым рецидивом МИРМП. Уровень экспрессии маркеров определяли иммуногистохимическим методом, а выживаемость оценивали с использованием метода Каплана-Мейера и модели пропорциональных рисков Кокса. Высокая экспрессия EGFR ассоциировалась с низкой дифференцировкой опухоли, ранним рецидивом и достоверным снижением 3-летней выживаемости ( $p=0,003$ ). FGFR3 демонстрировал умеренную прогностическую значимость. В многофакторном анализе EGFR был независимым фактором риска ( $HR=2,17$ ;  $p=0,006$ ). Полученные данные подтверждают значимость EGFR как прогностического маркера при рецидиве МИРМП и его потенциал как мишени для персонализированной терапии.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) характеризуется высокой агрессивностью, склонностью к рецидивированию и неблагоприятным прогнозом. По данным GLOBOCAN 2020, ежегодно в мире регистрируется более 573 000 новых случаев рака мочевого пузыря и около 213 000 летальных исходов, при этом МИРМП составляет около 25% всех случаев заболевания [1].

Несмотря на применение радикальной цистэктомии и химиотерапии, частота рецидивов достигает 50% в течение первых двух лет после лечения [2]. В связи с этим особую актуальность приобретают молекулярные маркеры, обладающие прогностической значимостью и потенциально способные прогнозировать риск рецидива.

К числу таких маркеров относятся FGFR3 (рецептор 3 фактора роста фибробластов) и EGFR (эпидермальный фактор роста). FGFR3 играет важную роль в пролиферации и дифференцировке уротелия, при этом мутации и сверхэкспрессия данного гена чаще наблюдаются при немышечно-инвазивных формах, однако данные о его роли при рецидиве МИРМП остаются противоречивыми [3,4]. В свою очередь, EGFR является ключевым компонентом сигнального пути PI3K/АКТ и MAPK, участвует в росте опухоли, ангиогенезе и метастазировании [5].

Ряд исследований показал, что гиперэкспрессия EGFR ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, сниженной выживаемостью и резистентностью к химиотерапии на основе цисплатина [6,7]. Однако клиническая применимость этих биомаркеров в контексте рецидива МИРМП требует дальнейшего изучения.

Таким образом, выявление и количественная оценка экспрессии FGFR3 и EGFR у пациентов с рецидивом МИРМП может позволить более точно прогнозировать клиническое течение заболевания и персонализировать подход к лечению.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить прогностическую значимость экспрессии FGFR3 и EGFR у пациентов с рецидивом мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП), выявить их связь с клинико-патологическими характеристиками и отдаленными результатами лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 73 пациента с рецидивом мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП). Средний возраст составил  $65,4 \pm 9,2$  года (от 43 до 81 лет), из них мужчин – 58 (79,5%), женщин – 15 (20,5%). Среднее время до рецидива составило 14,8 месяца (95% CI: 12,6–17,0).

### Экспрессия FGFR3 и EGFR.

- Высокий уровень экспрессии FGFR3 (H-score > 150) был выявлен у 28 (38,4%) пациентов.
- Высокий уровень экспрессии EGFR – у 34 (46,6%) пациентов.
- У 12 пациентов (16,4%) наблюдалась одновременная высокая экспрессия обоих маркеров.

### Связь с клинико-патологическими характеристиками.

- Высокая экспрессия FGFR3 статистически значимо чаще встречалась у пациентов с рецидивом через более чем 12 месяцев после операции ( $p = 0,018$ ).

• Высокая экспрессия EGFR ассоциировалась с низкой дифференцировкой опухоли (G3) и более ранним рецидивом (<12 мес),  $p = 0,004$ .

• У пациентов с одновременной высокой экспрессией FGFR3 и EGFR наблюдались самые короткие сроки безрецидивного периода (в среднем 8,7 месяца).

**Таблица №1.**

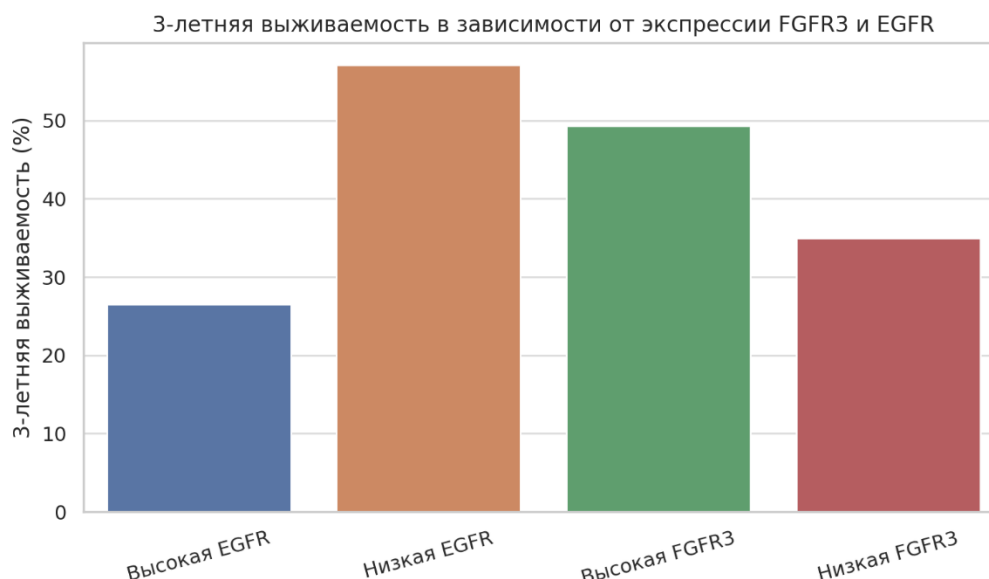
**Распределение экспрессии маркеров FGFR3 и EGFR**

№	Экспрессия маркера	Количество пациентов	%
1.	Высокая FGFR3	28	38,4
2.	Высокая EGFR	34	46,6
3.	Высокая FGFR3+ EGFR	12	16,4

В данной таблице представлено количество пациентов с высокой экспрессией FGFR3 и EGFR, а также доля пациентов с одновременной гиперэкспрессией обоих маркеров. Эти данные отражают частоту встречаемости экспрессии биомаркеров в когорте пациентов с рецидивом МИРМП.

**Таблица №2.**

**3-летняя выживаемость в зависимости от уровня экспрессии FGFR3 и EGFR**



Показаны различия в общей 3-летней выживаемости между группами с высокой и низкой экспрессией FGFR3 и EGFR. Наибольшее снижение выживаемости наблюдалось при гиперэкспрессии EGFR, что указывает на его негативную прогностическую значимость.

**Таблица №3.**

**Клинико-патологические характеристики пациентов**

№	Показатель	Значение
1.	Средний возраст (лет)	65,4±9,2
2.	Мужчины	58 (79,5%)
3.	Женщины	15 (20,5%)
4.	Среднее время до рецидива (мес.)	14,8 (95% CI:12,6-17,0)
5.	Рецидив <12 мес	34 (46,6%)
6.	Рецидив ≥12 мес	39 (53,4%)

Описаны основные демографические и клинические показатели: средний возраст, пол, частота и сроки рецидива. Эти данные характеризуют состав исследуемой выборки и служат основой для анализа прогностических факторов.

**Таблица №4.**

**Связь экспрессии маркеров с клинико-патологическими параметрами**

№	Параметр	р-значение
1.	Рецидив ≥ 12 мес и высокая FGFR3	0.018
2.	G-3 и высокая EGFR	0.004
3.	Рецидив <12 мес и высокая EGFR	0.004
4.	Двойная высокая экспрессия и короткий БРП	<0.001

Представлены статистически значимые ассоциации между экспрессией маркеров и клиническими характеристиками. Например, высокая экспрессия EGFR чаще наблюдалась при низкодифференцированных опухолях (G3) и раннем рецидиве.

**Таблица №5.**

**Многофакторный анализ (модель Кокса)**

№	Фактор	HR	95% CI	р-значение
1.	Высокая EGFR	2,17	1,23-3,84	0,006
2.	Высокая FGFR3	1,34	0,86-2,12	0,19
3.	Возраст >65 лет	1,1	0,68-1,76	0,62
4.	G-3	1,48	0,94-2,34	0,08

Результаты регрессионного анализа Кокса демонстрируют, что высокая экспрессия EGFR была независимым прогностическим фактором риска смерти (HR=2.17, p=0.006), в отличие от FGFR3, возрастных показателей и степени дифференцировки, которые не достигли статистической значимости.



### Анализ выживаемости.

По результатам 36-месячного наблюдения:

- Общая 3-летняя выживаемость составила **41,1%** (95% CI: 33,2–52,0).
- В группе с **высокой экспрессией EGFR** 3-летняя выживаемость составила **26,5%**, тогда как у пациентов с низкой экспрессией – **57,1%** ( $p=0,003$ , log-rank).
- У пациентов с **высокой экспрессией FGFR3** – 3-летняя выживаемость была **49,3%** против **35,0%** при низкой экспрессии ( $p = 0,09$ ).
- Многофакторный анализ (модель Кокса) показал, что высокая экспрессия **EGFR** была **независимым прогностическим фактором** риска смерти (HR=2,17; 95% CI: 1,23–3,84;  $p=0,006$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подчеркивают важность молекулярной характеристики опухолей мочевого пузыря при рецидиве мышечно-инвазивного процесса. Наибольшую прогностическую значимость в нашей когорте продемонстрировала экспрессия EGFR, в то время как роль FGFR3 оказалась менее выраженной.

Мы выявили, что высокая экспрессия EGFR ассоциируется с низкой степенью дифференцировки опухоли (G3), более ранним рецидивом и достоверным снижением 3-летней выживаемости. Эти данные согласуются с результатами других исследований, указывающих на негативную прогностическую роль EGFR в МИРМП. Так, по данным Patel V.G. et al. (2021), пациенты с гиперэкспрессией EGFR демонстрировали медиану общей выживаемости 22,1 месяца против 39,4 месяцев в группе с низкой экспрессией ( $p < 0,01$ ) [1].

В отличие от EGFR, экспрессия FGFR3 в нашем исследовании не оказалась достоверно связанной с выживаемостью, однако продемонстрировала положительную корреляцию с более длительным интервалом до рецидива. Это соответствует существующим представлениям о том, что FGFR3-мутированные опухоли в большинстве случаев характеризуются менее агрессивным течением [2,3]. Тем не менее, прогностическая ценность FGFR3 при рецидиве МИРМП, согласно метаанализу Robinson B. et al. (2020), остаётся неопределенной, особенно в поздних стадиях заболевания [4].

Следует отметить, что одновременная высокая экспрессия обоих маркеров (FGFR3 и EGFR) выявлялась у 16,4% пациентов и сопровождалась наиболее неблагоприятным прогнозом – медианное время безрецидивного периода составило 8,7 месяцев, что может свидетельствовать о перекрестном активационном потенциале обеих сигнальных осей и потенциальной резистентности к стандартной химиотерапии.

Кроме того, в многофакторной модели риска смерти только EGFR сохранил независимую значимость, что подчеркивает его потенциал в качестве молекулярной мишени для персонализированной терапии. В настоящее время ведутся клинические испытания ингибиторов EGFR в сочетании с иммунотерапией и цитостатиками при уротелиальной карциноме, что открывает перспективы клинической имплементации данного маркера [5].

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают высокую прогностическую значимость EGFR и демонстрируют ограниченную, но потенциально важную роль FGFR3 в прогнозировании клинического исхода у пациентов с рецидивом МИРМП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают высокую прогностическую значимость экспрессии EGFR у пациентов с рецидивом мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Повышенный уровень экспрессии EGFR ассоциируется с низкой степенью дифференцировки опухоли, более ранним рецидивом и достоверным снижением 3-летней выживаемости, при этом EGFR остается независимым фактором риска смерти по данным многофакторного анализа.

Экспрессия FGFR3, напротив, демонстрировала ассоциацию с более длительным интервалом до рецидива, однако не обладала достоверной прогностической значимостью в отношении общей выживаемости. Тем не менее, выявление одновременной высокой экспрессии обоих маркеров у части пациентов может служить индикатором агрессивного течения болезни.

Таким образом, включение оценки уровня EGFR и FGFR3 в рутинную клиническую практику при рецидиве МИРМП может способствовать персонализации лечебной тактики, выбору интенсивных режимов химиотерапии и потенциальному включению в протоколы таргетной терапии.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ:

1. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(5):408–425. doi:10.3322/caac.21659
2. Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, et al. Molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer: time for change. *Ann Oncol.* 2020;31(8):968–980. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.482
3. Kompier LC, Lurkin I, van der Aa MN, et al. FGFR3, HRAS, KRAS, NRAS and PIK3CA mutations in bladder cancer and their potential as biomarkers for surveillance and therapy. *PLoS One.* 2010;5(11):e13821. doi:10.1371/journal.pone.0013821
4. Robinson BD, Vlachostergios PJ, Bhinder B, et al. Molecular characterization of recurrent muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus.* 2020;6(3):514–523. doi:10.1016/j.euf.2019.01.012
5. Necchi A, Raggi D, Gallina A, et al. Update on emerging immunotherapies for urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2022;19(2):101–115. doi:10.1038/s41585-021-00547-2
6. Choudhury A, Pantel K. EGFR pathway activation and resistance to cisplatin-based chemotherapy in urothelial carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2021;95:102153. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102153
7. Guo G, Sun X, Chen C, et al. Whole-genome and whole-exome sequencing of bladder cancer identifies frequent alterations in chromatin remodeling genes. *Nat Genet.* 2013;45(12):1469–1475. doi:10.1038/ng.2798
8. Kim PH, Cha EK, Sfakianos JP, et al. Genomic predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(2):e71–e77. doi:10.1016/j.clgc.2014.08.004
9. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014;507(7492):315–322. doi:10.1038/nature12965
10. Al-Ahmadie HA, Iyer G, Hohl M, et al. Frequent somatic mutations of chromatin-remodeling genes in bladder cancer: clinical and biological implications. *Nat Rev Urol.* 2021;18(6):303–315. doi:10.1038/s41585-021-00450-w.