



ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Ocena wartości prognostycznej parametrów metabolicznych i wskaźników zapalnych u pacjentek chorych na raka szyjki macicy leczonych radykalnie z zastosowaniem radioterapii

przedkładana Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii
im. Marii Skłodowskiej – Curie Państwowego Instytutu Badawczego
Oddział w Warszawie

Autor
Emilia Staniewska

Promotor
Prof. dr hab. n. med. Rafał Tarnawski

Promotor pomocniczy
Dr n. med. Marcin Miszczyk

Gliwice, 2025

Składam serdeczne podziękowania:

Panu Profesorowi dr hab. n. med. Rafałowi Tarnawskiemu

– za możliwość rozpoczęcia badań, opiekę merytoryczną, życzliwość oraz nieustający optymizm.

Panu Doktorowi n. med. Marcinowi Miszczykowi

– za pomoc merytoryczną oraz dzielenie się zamiłowaniem do pracy naukowej.

Pani Doktor n. med. Magdalenie Stankiewicz

– za nieocenioną pomoc, wsparcie merytoryczne i zawsze z uśmiechem poświęcony czas.

Zespołowi Naukowemu

– za zaufanie, zaangażowanie i dzielenie się wieloletnim doświadczeniem.

Koleżankom i Kolegom z III Kliniki Radioterapii i Chemioterapii

– za możliwość prowadzenia badań oraz codzienną serdeczność.

Moim kochającym Bliskim – Rodzinie i Przyjaciółom

– za realną, wytrwałą obecność, nieustające wsparcie i cierpliwość.

Spis treści

1. Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej	5
2. Wstęp	6
2.1 Rak szyjki macicy – rozpoznanie choroby.	6
2.2 Rola badania PET–TK w rozpoznaniu raka szyjki macicy.	6
2.3 Rola wskaźników zapalnych w rozpoznaniu raka szyjki macicy.	7
2.4 Uzasadnienie połączenia wskazanych publikacji w jeden cykl	8
3. Cele pracy	10
4. Materiał i metody	11
4.1 Grupa badana.	11
4.2 Metodyka.	11
4.3 Analiza statystyczna.	13
4.4 Zgoda Komisji Bioetycznej.	14
5. Omówienie wyników publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej	15
6. Wnioski	28
7. Streszczenie pracy i słowa kluczowe w języku angielskim	29
8. Wykaz skrótów	32
9. Spis rycin	34
10. Spis tabel	35
11. Literatura	36
12. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej	39
12.1 Staniewska E, Stankiewicz M, Burchardt E, Grudzień K, Raczek–Zwierzycka K, Rembak–Szynkiewicz J, Sobczak M, d’Amico A, Borys D, Gorczewska I, Krysiak K, Rydziński M, Stando R, Spalek M, Nowicka Z, Tarnawski R, Miszczyk M. The prognostic value of baseline 18FDG – Positron Emission Tomography – Computed Tomography in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy – External multicentre validation model. Physics and Imaging in Radiation Oncology 2025;35:100829. doi: 10.1016/j.phro.2025.100829	39
12.2 Staniewska E, Grudzień K, Stankiewicz M, Raczek–Zwierzycka K, Rembak–Szynkiewicz J, Nowicka Z, Tarnawski R, Miszczyk M. The Prognostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Red Cell Distribution	

Width (RDW) in Patients with Cervical Cancer Treated Using Radiotherapy. Cancers 2024;16:1542. doi: 10.3390/cancers16081542.	47
13. Uchwała Komisji Bioetycznej.....	59

1. Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

I Staniewska E, Stankiewicz M, Burchardt E, Grudzień K, Raczek-Zwierzycka K, Rembak-Szynkiewicz J, Sobczak M, d'Amico A, Borys D, Gorczewska I, Krysiak K, Rydziński M, Stando R, Spalek M, Nowicka Z, Tarnawski R, Miszczyk M. The prognostic value of baseline 18FDG – Positron Emission Tomography – Computed Tomography in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy – External multicentre validation model. *Physics and Imaging in Radiation Oncology* 2025;35:100829. doi: 10.1016/j.phro.2025.100829 [1].

Impact factor: 3.4

II Staniewska E, Grudzień K, Stankiewicz M, Raczek-Zwierzycka K, Rembak-Szynkiewicz J, Nowicka Z, Tarnawski R, Miszczyk M. The Prognostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Red Cell Distribution Width (RDW) in Patients with Cervical Cancer Treated Using Radiotherapy. *Cancers* 2024;16:1542. doi: 10.3390/cancers16081542 [2].

Impact factor: 4.5

2. Wstęp

2.1 Rak szyjki macicy – rozpoznanie choroby.

Rak szyjki macicy znajduje się na 8. miejscu w strukturze zachorowalności kobiet na nowotwory w Polsce [3]. Najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym jest rak płaskonabłonkowy, który w około 98% rozwija się na podłożu infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus, HPV) [4]. Do czynników zachorowania na tę chorobę należą: zakażenie wirusem HPV, ilość partnerów seksualnych zwiększająca jednocześnie ryzyko zakażenia wirusem HPV, czy palenie papierosów [4]. Mimo wprowadzenia programów profilaktycznych, obejmujących szczepienie skierowane przeciwko wirusowi HPV, oraz systematyczne wykonywanie cytologii, które zredukowały śmiertelność o 80% [4], rak szyjki macicy nadal pozostaje 4. na świecie [5] i 9. w Polsce [3], przyczyną zgonów wśród kobiet z powodu chorób nowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia, każda pacjentka z potwierdzonym histopatologicznie rozpoznaniem raka szyjki macicy, powinna mieć wykonane pełne badanie ginekologiczne, USG przezpochwowe, MR (rezonans magnetyczny) miednicy oraz TK (tomografię komputerową) klatki piersiowej, brzucha i miednicy, a także badanie Pozytronowej Tomografii Emisyjnej (PET-TK) [6-8]. Leczenie operacyjne może być stosowane u wybranych pacjentek w stosunkowo niskim stopniu zaawansowania wg Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynaecology and Obstetrics, FIGO), tj. FIGO 2018 [8] IA1–IB1 [9]. Według aktualnych zaleceń u pacjentek w stopniu zaawansowania wg FIGO IB2–IVA, zalecaną metodą leczenia jest jednoczasowa radiochemioterapia (CRT) z następową brachyterapią (BT) [10]. Przeżycia pięcioletnie (5-years overall survival, OS) różnią się od 15% do 95% w zależności od wyjściowego stopnia zaawansowania choroby: 80–95% dla IB2/IIA, 70–85% dla IIB, 40–65% dla stopnia III, i 15–25% dla stopnia IVA [10].

2.2 Rola badania PET-TK w rozpoznaniu raka szyjki macicy.

Badanie Pozytronowej Tomografii Emisyjnej (PET-TK) odgrywa ważną rolę w diagnostyce oraz personalizacji leczenia chorych na raka szyjki macicy – umożliwia ustalenie miejscowego zaawansowania choroby, a przede wszystkim lokalizacji przerzutów węzłowych oraz odległych [6-8,11].

Potencjalna rola parametrów metabolicznej aktywności nowotworu w badaniu PET-TK, w przeżyciu pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy, została zauważona przez niektórych autorów. Wysokie wartości metabolicznej objętości guza (metabolic tumour volume, MTV) oraz całkowitej glikolizy guza (total lesion glycolysis, TLG) wydają się być związane z gorszym przeżyciem wolnym od choroby (progression-

free survival, PFS) i przeżyciem całkowitym (overall survival, OS) u pacjentek leczonych radiochemioterapią, chirurgicznie z następowym leczeniem uzupełniającym, lub które otrzymały samodzielną radioterapię (RT) [12-16]. Jednak niejednorodność wartości punktów odcięcia parametrów metabolicznych wskazywanych przez autorów, istotnie ogranicza możliwości porównania wyników i zastosowania tych parametrów w codziennej praktyce klinicznej.

W 2021 roku w renomowanym czasopiśmie: *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, ukazała się praca Arshada i współautorów, w której autorzy przedstawili i opisali standaryzowaną, półautomatyczną metodykę wyznaczenia konturu guza pierwotnego w badaniu PET-TK w odniesieniu do badania MR [17]. Grupa badana objęła 81 pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy, u których wykonano przed leczeniem badanie MR miednicy i PET-TK. Badanie MR wykonano na aparacie 1.5 T w sekwencji T2 [17]. Objętość guza uzyskaną w badaniu MR porównano z objętościami uzyskanymi w badaniu PET-TK, po okonturowaniu przez 2 doświadczone osoby konturujące, które stosowały równoległe 3 różne metody konturowania [17]. Metodyka półautomatyczna z adaptacyjnym wyznaczeniem konturu dla MTV uwzględniła punkty odcięcia dla SUV (standardised uptake value, standaryzowana wartość wychwytu radioznacznika) pomiędzy 20% a 60% jego maksymalnej wartości (SUVmax) [17]. Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić, że MTV30 – na podstawie ustalenia punktu odcięcia 30% SUVmax – zapewnia najwyższą korelację objętości guza pierwotnego w PET-TK oraz w MR. Co więcej MTV30 wykazuje najwyższą zgodność konturu między 2 osobami konturującymi oraz minimalną konieczność korekcji manualnej narządów przylegających do guza, tj. pęcherza moczowego czy odbytnicy [17].

Biorąc pod uwagę wysoką korelację metabolicznej objętości guza z zaawansowaniem miejscowym nowotworu, standaryzowane wskaźniki oparte na półautomatycznej ocenie PET-TK do planowania radioterapii mogą być związane z całkowitym przeżyciem pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy.

2.3 Rola wskaźników zapalnych w rozpoznaniu raka szyjki macicy.

Do uznanych czynników rokowniczych w rozpoznaniu raka szyjki macicy należą: wiek pacjentki, stan sprawności, stopień zaawansowania choroby wg FIGO [4]. Wykazano także znaczenie poziomu hemoglobiny <10 g/dL przed rozpoczęciem leczenia w przeżyciu tych chorych [4].

Wskaźniki: RDW (red cell distribution width), NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) oraz PLR (platelet-to-lymphocyte ratio) oznaczane na podstawie prostego i dostępnego badania morfologii krwi, które wykonywane jest u wszystkich pacjentek

przed radiochemioterapią, mogą mieć znaczenie kliniczne w przeżyciu tych chorych. RDW obrazuje różnorodność objętości krwinek czerwonych. Podwyższone wartości tego wskaźnika związane są z dysfunkcją szpiku kostnego [18], stanem zapalnym spowodowanym toczącą się chorobą nowotworową [19] lub chorobami nienowotworowymi [20-22]. Poprzez iloczyn znanych wskaźników: NLR i PLR, otrzymujemy ich wartość wypadkową, czyli wskaźnik SII. Negatywna wartość prognostyczna zarówno wskaźnika RDW jak i SII, została wykazana w grupach częstych, istotnych nowotworów, takich jak: rak jelita grubego [23], rak prostaty [24], glejaki [25], nowotwory głowy i szyi [26-27] oraz nowotwory ginekologiczne [28-30]. Oba wspomniane wskaźniki odzwierciedlają odpowiedź zapalną związaną z przyspieszoną kancerogenezą i neo-angiogenezą indukowaną przez cytokiny produkowane przez komórki nowotworowe [31].

Biorąc pod uwagę dostępność rutynowych badań krwi, w tym morfologii, zarówno RDW jak i SII, jako potencjalne czynniki prognostyczne, mogłyby zostać wykorzystane do stratyfikacji ryzyka zgonu wśród pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy, które leczone są radiochemioterapią.

2.4 Uzasadnienie połączenia wskazanych publikacji w jeden cykl

Prezentowany cykl prac [1,2] stanowią artykuły o jednolitej tematyce dotyczące homogennej grupy pacjentek z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy leczonych radykalnie z zastosowaniem radioterapii oraz wartości prognostycznej i klinicznej użyteczności standaryzowanych wskaźników metabolicznych guza pierwotnego w wyjściowym badaniu PET-TK i wskaźników zapalnych oznaczanych w morfologii krwi przed rozpoczęciem leczenia.

Nowatorskie aspekty mojej pracy doktorskiej na tle dotychczasowej wiedzy to:

- I. Sprawdzenie możliwości wdrożenia do praktyki klinicznej powtarzalnej, standaryzowanej metodyki wyznaczania wskaźników aktywności metabolicznej guza pierwotnego w PET-TK u pacjentek z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy.
- II. Określenie wartości prognostycznej w przeżyciu całkowitym wskaźników metabolicznej aktywności guza pierwotnego w badaniu PET-TK u pacjentek z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy oraz walidacja wyników w ramach zewnętrznej, wieloośrodkowej grupy badanej.
- III. Określenie wartości prognostycznej w przeżyciu całkowitym wskaźników stanu zapalnego (SII, RDW) wyznaczanych w morfologii krwi u pacjentek z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy.

- IV. Zdefiniowanie zależności pomiędzy wartością wskaźników zapalnych przed leczeniem oraz wyjściową wyjściowymi parametrami metabolicznymi guza pierwotnego w badaniu PET-TK.

3. Cele pracy

Założeniem cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską było poszerzenie wiedzy na temat roli wskaźników aktywności metabolicznej guza oraz wskaźników zapalnych w przeżyciu całkowitym pacjentek z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, leczonych radykalnie z zastosowaniem radioterapii, a także określenie możliwości zastosowania standaryzowanej, powtarzalnej metodyki w wyznaczaniu metabolicznych wskaźników objętościowych w badaniu PET-TK. Celem pracy był ustalenie:

- I. Czy istnieje możliwość zastosowania w codziennej praktyce klinicznej powtarzalnej, standaryzowanej metodyki wyznaczania wskaźników aktywności metabolicznej guza pierwotnego w PET-TK u pacjentek z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy?
- II. Czy standaryzowane parametry aktywności metabolicznej guza pierwotnego w badaniu PET-TK u pacjentek z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy mają znaczenie w przeżyciu całkowitym tych chorych?
- III. Czy wskaźniki stanu zapalnego (SII, RDW) wyznaczone w morfologii krwi mają znaczenie w przeżyciu całkowitym u pacjentek z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy?
- IV. Czy istnieje zależność pomiędzy wartością wskaźników zapalnych (SII, RDW) oznaczonych przed leczeniem oraz wyjściowymi parametrami metabolicznymi guza pierwotnego w badaniu PET-TK u chorych na raka szyjki macicy leczonych radykalnie z zastosowaniem radioterapii?

4. Materiał i metody

4.1 Grupa badana.

Analiza retrospektywna w pracy pt.: „The prognostic value of baseline 18FDG – Positron Emission Tomography – Computed Tomography in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy – External multicentre validation model” [1], objęła pacjentki z potwierdzonym histopatologicznie rozpoznaniem raka szyjki macicy, leczone radykalnie z zastosowaniem radioterapii (RT) lub radiochemioterapii (CRT) z następową brachyterapią (BT), w latach 2011-2017 w ośrodku o wysokiej referencyjności. Kryteria włączenia do badania stanowiły: stadium zaawansowania choroby wg FIGO 2018 IB2–IVA, wykonane badanie PET–TK do planowania leczenia oraz dostępne badania laboratoryjne. Kryteria wyłączenia to: paliatywny charakter leczenia, stadium zaawansowania choroby wg FIGO 2018 IVB, uprzednie leczenie chirurgiczne z powodu raka szyjki macicy oraz glikemia przed badaniem PET–TK ≥ 200 mg/dL. Grupa walidacyjna objęła pacjentki z trzech ośrodków zewnętrznych. Kryteria włączenia i wyłączenia dla zewnętrznej, wieloośrodkowej grupy walidacyjnej były tożsame z kryteriami dla pierwotnej grupy badanej.

Analiza retrospektywna w ramach pracy pt.: „The Prognostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Red Cell Distribution Width (RDW) in Patients with Cervical Cancer Treated Using Radiotherapy” [2], objęła pacjentki z potwierdzonym histopatologicznie rozpoznaniem raka szyjki macicy, leczone radykalnie z zastosowaniem radioterapii lub radiochemioterapii, z następową brachyterapią, w latach 2011-2017 w ośrodku o wysokiej referencyjności. Kryteria włączenia do badania stanowiły: stadium zaawansowania choroby wg FIGO 2018 IB2–IVA, wykonane badanie PET–TK do planowania leczenia oraz dostępne badania laboratoryjne. Kryteria wyłączenia to: paliatywny charakter leczenia, stadium zaawansowania choroby IVB wg FIGO 2018 oraz uprzednie leczenie chirurgiczne z powodu raka szyjki macicy.

4.2 Metodyka.

Badanie PET–TK wykonywano 60 min po podaniu 18F–FDG na aparacie Biograph mCT (Siemens Healthineers). Przed podaniem radioznacznika mierzono poziom glikemii u każdej pacjentki, następnie podając dożylnie 10 mg Furosemidu. Podana aktywność obliczona była indywidualnie w oparciu o masę ciała, zgodnie z rekomendowanym zakresem dawki między 148 MBq a 555 MBq (według rozkładu konwersji: masa ciała pomnożona przez 0.1 ± 25 %). Badanie obejmowało zakres ciała od podstawy czaszki do połowy kości udowych. Badanie TK wykonywano zgodnie

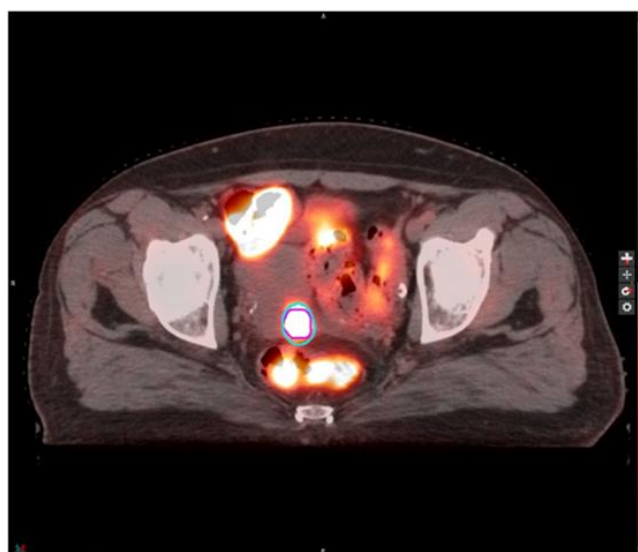
parametrami diagnostycznymi (120 kV, 320 mAs), techniką spiralną, z rekonstrukcją obrazu co 3 mm, bez kontrastu dożylnego. Trójwymiarowa rekonstrukcja obrazu przeprowadzana była po korekcji atenuacji sygnału. Czas akwizycji (rejestracji) w badaniu PET wynosił 2 minuty na jedno ułożenie stołu. Dane zostały zrekonstruowane z użyciem algorytmu TrueX + TOF (Ultra HD PET), z zastosowaniem 2 iteracji, 21 podzespółów, rozmiaru obrazu 256, oraz filtra Gaussa o szerokości 3.0 mm.

Parametry metaboliczne wyznaczone były na podstawie pracy Arshada i Współautorów, z zastosowaniem półautomatycznej, adaptacyjnej metody konturowania z punktem odcięcia na poziomie 30% SUVmax w PET-TK, z korekcją manualną organów przylegających do guza pierwotnego, jeśli była ona konieczna [17]. Końcowy kontur MTV wyznaczony półautomatycznie, został oceniony przez dwie osoby konturujące. Wykraczając poza pracę źródłową, obliczono wartość parametru TLG30, zgodnie ze wzorem:

$$TLG30 = MTV30 \times SUV_{mean30}$$

Do wyznaczenia parametrów metabolicznych guza w PET-TK zostało użyte oprogramowanie MIM Software® (Ryc.1). Kontur różowy został wyznaczony automatycznie, zgodnie z algorytmem programu, natomiast kontur zielony wyznaczony został zgodnie z progiem odcięcia 30% dla SUVmax. Korekcja manualna narządów przylegających do guza była konieczna w przedstawionym przypadku.

Rycina 1. Przypadek 60-letniej Pacjentki z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka szyjki macicy FIGO IIIB, glikemia 85 mg/dL. Różowy kontur został wyznaczony automatycznie, a zielony zgodnie punktem odcięcia 30% SUVmax.



Wyniki badań krwi wykonanych przed rozpoczęciem leczenia wybrane zostały z systemu medycznego ośrodka, obejmującego historię choroby i wyniki badań każdej włączonej do analizy pacjentki. Wszystkie badania wykonane zostały w tym samym laboratorium. Wartość wskaźnika SII w każdym przypadku obliczona została indywidualnie zgodnie ze wzorem:

$$SII = \frac{[neutrophils \times platelets]}{[lymphocytes]}$$

Zaawansowanie choroby zostało ponownie ocenione zgodnie z aktualnymi klasyfikacjami: VIII Edycji TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC) (2017) [32] oraz FIGO 2018 [8] w oparciu o dostępne dane kliniczne oraz badania obrazowe (TK, MR oraz PET-TK). Dane kliniczne zostały retrospektywnie zebrane z systemu medycznego ośrodka, dane dotyczące przeżycia – z Krajowego Rejestru Nowotworów. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS) ze względu na obiektywność wskaźnika oraz dostępność danych. OS zostało obliczone jako czas od dnia rozpoczęcia leczenia do daty zgonu lub ostatniej obserwacji (follow-up, FU). Daty zgonów dostępne były we wszystkich przypadkach, a w przypadku pacjentek żyjących w momencie analizy, dane zostały cenzurowane względem daty ostatniej obserwacji. Obserwacja pacjentek prowadzona była zgodnie z wytycznymi.

4.3 Analiza statystyczna.

Metody statystyczne zastosowane w analizach obu prac objęły: metodę Kaplan–Meier, test log-rank, model proporcjonalnego hazardu Coxa oraz kryterium informacyjne Akaike (Akaike Information Criterion, AIC).

W pracy dotyczącej parametrów metabolicznych guza („The prognostic value of baseline 18FDG – Positron Emission Tomography – Computed Tomography in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy – External multicentre validation model”) [1], metodyka statystyczna była tożsama w pierwotnej grupie badanej oraz zewnętrznej grupie walidacyjnej. Analiza przeżycia objęła znane czynniki kliniczne, tj.: wiek, rozpoznanie histopatologiczne, stan sprawności wg ECOG (Eastern Oncology Group), stopień zaawansowania choroby wg FIGO i TNM oraz czynniki badane: standaryzowane parametry metaboliczne guza w PET-TK: SUV30 oraz jego pochodne (SUV max30, SUVmin30, SUVmean30, SUVmedian30), MTV30, TLG30 – zmienne te były logarytmicznie przekształcone przed włączeniem do analizy Coxa. W przypadku zmiennych współzależnych, tylko zmienne najbardziej istotne klinicznie i statystycznie były włączane do modelu wieloczynnikowego: TLG30 zamiast MTV30, czy stadium zaawansowania FIGO zamiast TNM.

W pracy dotyczącej wskaźników zapalnych („The Prognostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Red Cell Distribution Width (RDW) in Patients with Cervical Cancer Treated Using Radiotherapy”) [2], optymalne wartości odcięcia dla zmiennych ciągłych zostały ustalone na podstawie wartości najbardziej korespondujących z przeżyciem. Analiza przeżycia objęła znane czynniki kliniczne, tj.: wiek, rozpoznanie histopatologiczne, stan sprawności wg ECOG, stadium zaawansowania choroby wg FIGO i TNM, oraz czynniki badane: RDW, NLR, PLR, SII. Ilorazy hazardu (hazard ratio, HR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, confidence intervals) raportowane były dla wszystkich zmiennych. Jeśli wiele współzależnych zmiennych było statystycznie znamienne (np. NLR, PLR, SII), tylko zmienne najbardziej istotne klinicznie i statystycznie były włączane do modelu wieloczynnikowego. Korelacje między RDW i SII oraz zaawansowaniem wg FIGO i stanem sprawności wg ECOG, analizowane były z użyciem współczynnika Spearman’a R oraz testu nieparametrycznego Kruskalla Wallisa ANOVA.

Kryterium informacyjne Akaike zostało użyte jako estymator predykcji błędu.

Zastosowano oprogramowanie TIBCO Software Inc.’s (Palo Alto, CA, USA) STATISTICA 13.3, Survminer R package (version 0.4.9), oraz: survival package (version 3.3-1). Wartości *p* poniżej 0.05 traktowane były jako znamienne statystycznie.

4.4 Zgoda Komisji Bioetycznej.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie Państwowego Instytutu Badawczego, Oddział w Gliwicach (sygn. KB/430-81/21). Ze względu na retrospektywny charakter badań uzyskanie zgody pacjentek nie było konieczne.

5. Omówienie wyników publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

W pierwszej pracy oryginalnej o charakterze retrospektywnym pt.: „The prognostic value of baseline 18FDG – Positron Emission Tomography – Computed Tomography in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy – External multicentre validation model” [1], oceniono wartość prognostyczną wskaźników metabolicznych guza pierwotnego w badaniu PET-TK, wyznaczonych w sposób standaryzowany, u pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy.

Do analizy włączone zostało 198 pacjentek. Charakterystyka pacjentek przedstawiona została w Tabeli 1. Mediana wieku wyniosła 57.2 lat. Znaczna większość pacjentek prezentowała rozpoznanie płaskonabłonkowego raka szyjki macicy (97%) oraz III stopień zaawansowania choroby wg FIGO 2018. Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy lub okołoaortalnych obecne były w 50% przypadków. Każda pacjentka otrzymała radioterapię wiązką zewnętrzną (external beam radiotherapy, EBRT), następową brachyterapię otrzymało 196 pacjentek (99%), a jednoczasową chemioterapię (chemotherapy, CT) w oparciu o Cisplatynę w dawce 40 mg/m² – 181 chorych (91%). Mediana ekwiwalentnej dawki we frakcjach 2 Gy (Equivalent dose in 2 Gy fractions, EQD2) otrzymanej z EBRT i BT wyniosła 84.4 Gy (przedział międzykwartylowy, interquartile range, IQR 80.8–104.2 Gy). We wszystkich przypadkach dostępne były aktualne, oparte na danych demograficznych, dane dotyczące przeżycia pacjentek. W momencie analizy 57% (113) pacjentek żyło, a mediana OS w grupie badanej nie została osiągnięta. Mediana FU w grupie żyjących pacjentek wyniosła 110 miesięcy (IQR 90.1–128.8 months).

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna grupy 198 pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy leczonych radykalnie radiochemioterapią.

Cecha	Ilość pacjentek <i>n</i> =198 (% lub mediana z IQR)
Wiek [lata]	57.2 (48.6–63.2)
Histopatologia	
Rak płaskonabłonkowy	191 (96.5)
Gruźlakorak	7 (3.5)
Zaawansowanie FIGO *	
IB2	1 (0.5)
IIA2	1 (0.5)
IIB	26 (13.1)
IIIB	70 (35.4)
IIIC1	94 (47.5)
IIIC2	3 (1.5)
IVA	3 (1.5)
ECOG	
0	152 (76.8)
1	42 (21.2)
2	4 (2)
Obecność przerzutów węzłowych	99 (50)
Modalność radioterapii	
EBRT	2 (1)
EBRT + BT	196 (99)
Jednoczasowa chemioterapia	181 (91.4)
Ilość cykli	
0	17 (8.6)
1	5 (2.5)
2	0
3	8 (4)
4	16 (8.1)
5	47 (23.8)
6	105 (53)
SUVmax30 [ml]	16.83 (12.13–21.81)
SUVmean30 [ml]	8.41 (6.6–11.88)
SUVmedian30 [ml]	8.21 (6.26–11.76)
SUVmin30 [ml]	2.3 (1.85–2.82)
MTV30 [cm³]	34.04 (18.69–55.74)
TLG30 [g]	302.62 (140.14–548.1)
Glikemia [mg/dL]	105 (97–116)
Zmienne ciągłe przedstawione są w postaci mediany i przedziału międzykwartylowego (IQR). *Stopień zaawansowania FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) został ponownie oceniony w oparciu o badania obrazowe (TK, MR, PET – TK) oraz pełne badanie fizykalne, ginekologiczne. Żadna pacjentka nie prezentowała zaawansowania FIGO IB1, IB3, IIA1, IIIA. Skróty: ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, EBRT – external beam radiotherapy, BT –	

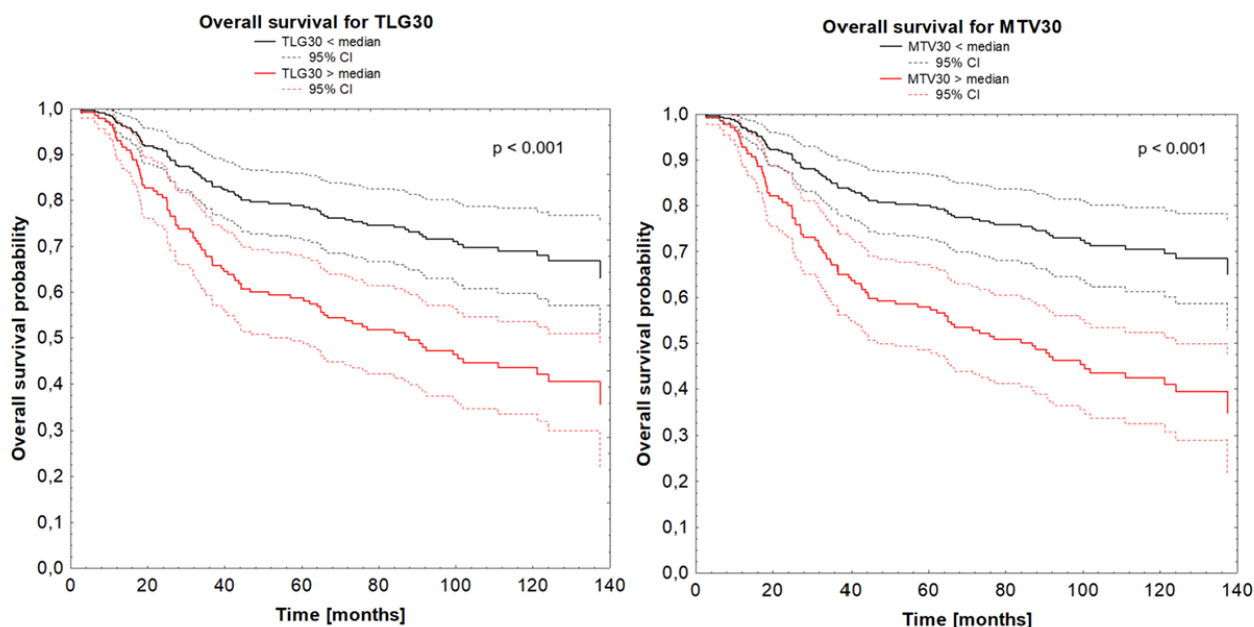
brachytherapy, SUV—standardised uptake value, MTV—metabolic tumour volume, TLG—total lesion glycolysis.

Wyniki analizy regresji Coxa w pierwotnej grupie badanej przedstawiono w Tabeli 2. Końcowa analiza objęła zmienne: wiek, zaawansowanie FIGO, stan sprawności ECOG oraz TLG30. Jedynie TLG30 było niezależnym czynnikiem prognostycznym w OS (HR=1.32, 95% CI 1.12–1.56, $p=0.001$). Wiek, stan sprawności ECOG oraz zaawansowanie FIGO, jako znane czynniki prognostyczne, zostały włączone do modelu wieloczynnikowego, mimo braku istotności statystycznej w analizie jednoczynnikowej. Ze względu na współzależność MTV30 oraz TLG30, tylko TLG30, jako najbardziej informatywny wskaźnik, będący wartością wypadkową MTV30 oraz SUVmean30, został włączony do modelu wieloczynnikowego. Dołączenie TLG30 do modelu, poprawiło poziom jego dopasowania, zmniejszając AIC z 838 do 829. Pacjentki z wartościami TLG30 i MTV30 poniżej mediany odznaczały się lepszym OS ($p<0.001$ w obu przypadkach). 5-letnie OS były istotnie gorsze w grupie z wysokimi (powyżej mediany) wartościami MTV30 (odpowiednio 58 % i 80%) oraz TLG30 (odpowiednio 59% oraz 79%) (Ryc. 2).

Tabela 2. Analiza regresji Coxa przeprowadzona w grupie 198 pacjentek leczonych radiochemioterapią z powodu raka szyjki macicy.

	Analiza jednoczynnikowa		Analiza wieloczynnikowa	
Zmienna	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Wiek	0.99 (0.97-1.01)	0.46	1 (0.99-1.02)	0.89
Obecność przerzutów węzłowych	1.49 (0.97-2.29)	0.07		
ECOG (1 vs. 0)	0.98 (0.57-1.70)	0.94	0.93 (0.53-1.63)	0.80
ECOG (2 vs. 0)	3.79 (1.37-10.46)	0.01	2.64 (0.91-7.63)	0.07
Stopień FIGO				
(III and IV vs. I and II)	2.25 (1.04-4.89)	0.04	1.51 (0.67-3.43)	0.32
Stopień TNM				
(III and IV vs. I and II)	1.26 (0.73-2.17)	0.18		
SUVmax30 [ml]*	1.28 (0.92-1.80)	0.15		
SUVmin30 [ml]*	0.94 (0.64-1.38)	0.73		
SUVmean30 [ml]*	1.31 (0.94-1.82)	0.11		
SUVmedian30 [ml]*	1.34 (0.97-1.84)	0.08		
MTV30 [cm ³]*	1.52 (1.26-1.85)	<0.001		
TLG30 [g]*	1.38 (1.18-1.61)	<0.001	1.32 (1.12-1.56)	0.001
* przekształcone logarytmicznie: [ml] lub [cm ³] lub [g]				
Skróty: CI—confidence interval, HR—hazard ratio, ECOG—Eastern Cooperative Oncology Group, FIGO—the International Federation of Gynaecology and Obstetrics SUV—standardised uptake value, MTV—metabolic tumour volume, TLG—total lesion glycolysis.				

Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie całkowite (OS) pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy w zależności od standaryzowanej objętości metabolicznej guza (MTV30) oraz całkowitej glikolizy guza (TLG30).



Zewnętrzna grupa walidacyjna objęła 114 pacjentek z 3 ośrodków w Polsce: 96 (84%) z Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu, 10 (9%) z Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie i 8 (7%) – ze Świętokrzyskiego Centrum Onkologii Kielce. Większość pacjentek prezentowała rozpoznanie płaskonabłonkowego raka szyjki macicy (87%) w III stopniu zaawansowania wg FIGO 2018 (61%). Charakterystyka kliniczna zewnętrznej grupy walidacyjnej przedstawiona została w Tabeli 3. Wszystkie pacjentki otrzymały EBRT (100%), 87% otrzymało brachyterapię, 91% – jednoczasową chemioterapię. W momencie analizy 57% pacjentek żyło, mediana OS nie została osiągnięta, a mediana FU wyniosła 65 miesięcy (IQR 33–85 miesięcy).

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna grupy 198 pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy leczonych radykalnie radiochemioterapią w ramach zewnętrznej grupy walidacyjnej.

Cecha	Liczba pacjentek <i>n</i> =114 (% lub mediana i IQR)
Wiek [lata]	56 (48.5–62)
Histopatologia	
Rak płaskonabłonkowy	99 (87)
Gruźlakorak	10 (8.7)
Inny	5 (4.3)
Zaawansowanie FIGO*	
IB3	2 (1.7)
IIA2	1 (0.9)
IIB	41 (36)
IIIB	58 (50.9)
IIIC1	6 (5.3)
IIIC2	5 (4.4)
IVA	1 (0.9)
ECOG	
0	22 (19.3)
1	81 (71.1)
2	11 (9.6)
Modalność radioterapii	
EBRT	15 (13)
EBRT + BT	99 (87)
Jednoczasowa chemioterapia	104 (91)
Ilość cykli	
0	9
1	6
2	7
3	17
4	30
5	37
6	8
SUVmax30 [ml]	13.98 (11.53-18.61)
SUVmean30 [ml]	5.95 (4.54-8.36)
SUVmedian30 [ml]	5.64 (4.42-8.11)
SUVmin30 [ml]	0.86 (0.64-1.18)
MTV30 [cm³]	56.28 (34.61-79.66)
TLG30 [g]	339.17 (198.98-556.53)
Glucose level [mg/dL]	91.5 (82-103)

Zmienne ciągłe przedstawione są w postaci mediany i przedziału międzykwartylowego (IQR).

*Stopień zaawansowania FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) został ponownie oceniony w oparciu o badania obrazowe (TK, MR, PET – TK) oraz pełne badanie fizykalne,

ginekologiczne. Żadna pacjentka nie prezentowała zaawansowania FIGO IB1, IB2, IIA1, IIIA. Skróty: ECOG—Eastern Cooperative Oncology Group, EBRT—external beam radiotherapy, BT—brachytherapy, SUV—standardised uptake value, MTV—metabolic tumour volume, TLG—total lesion glycolysis.

Wyniki jedno- i wieloczynnikowej analizy regresji Coxa przeprowadzonej w ramach grupy walidacyjnej, przedstawiono w Tabeli 4. W przypadku istotności statystycznej zmiennych współzależnych (np. MTV30, TLG30), tylko ta, o największym znaczeniu klinicznym i statystycznym włączana była do modelu wieloczynnikowego: TLG30 zamiast MTV30. Analiza wieloczynnikowa objęła czynniki o znanym klinicznie znaczeniu oraz TLG30. W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami prognostycznymi pozostały: zaawansowanie wg FIGO (HR=0.41, 95% CI 0.2–0.83, $p=0.01$), ECOG 1 (HR =0.25, 95% CI 0.08–0.76, $p=0.02$) and ECOG 2 (HR=0.41, 95% CI 0.18–0.91, $p=0.03$). Żaden z analizowanych parametrów metabolicznych guza nie był istotny statystycznie w analizie jedno- czy wieloczynnikowej. Włączenie TLG30 do modelu zwiększyło wskaźnik AIC z wartości 392 do 394, pogarszając dopasowanie modelu. Nie zaobserwowano różnic w przeżyciu zależnie od MTV30 czy TLG30.

Tabela 4. Analiza regresji Coxa przeprowadzona w grupie 114 pacjentek leczonych radiochemioterapią z powodu raka szyjki macicy w ramach zewnętrznej grupy walidacyjnej.

	Analiza jednoczynnikowa		Analiza wieloczynnikowa	
Zmienna	HR (95% CI)	<i>p</i>	HR (95% CI)	<i>p</i>
Wiek	1.03 (1-1.05)	0.08	1.02 (0.99-1.05)	0.3
ECOG (1 vs. 0)	1.56 (0.66-3.72)	0.3	0.25 (0.08-0.76)	0.02
ECOG (2 vs. 0)	4.25 (1.47-12.3)	0.01	0.41 (0.18-0.91)	0.03
Zaawansowanie FIGO (III and IV vs. I and II)	2.25 (1.04-4.89)	0.04	0.41 (0.2-0.83)	0.01
SUVmax30 [ml]*	0.97 (0.93-1.02)	0.2		
SUVmin30 [ml]*	0.88 (0.65-1.19)	0.4		
SUVmean30 [ml]*	0.97 (0.87-1.08)	0.6		
SUVmedian30 [ml]*	0.95 (0.86-1.07)	0.4		
MTV30 [cm ³]*	1.01 (1-1.01)	0.1		
TLG30 [g]*	1 (1-1)	0.6	1 (0.999-1.001)	0.73
* przekształcone logarytmicznie: [ml] lub [cm ³] lub [g] Skróty: CI—confidence interval, HR—hazard ratio, ECOG—Eastern Cooperative Oncology Group, FIGO—the International Federation of Gynaecology and Obstetrics SUV—standardised uptake value, MTV—metabolic tumour volume, TLG—total lesion glycolysis.				

Podsumowując, wysoka wartość wskaźnika TLG30 wyznaczanego w sposób standaryzowany w wyjściowym badaniu PET u pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy, które następnie leczone były z zastosowaniem radioterapii lub radiochemioterapii, była istotnie związana z krótszym przeżyciem całkowitym pacjentek w pierwotnej grupie badawczej. Analiza przeprowadzona w ramach wielośrodkowej, zewnętrznej grupy walidacyjnej nie potwierdziła istotności parametrów aktywności metabolicznej guza pierwotnego w przeżyciu całkowitym tych chorych. Rozważając przyczyny uzyskanych wyników, należy zwrócić uwagę na potencjalne różnice w analizowanych grupach. Większość pacjentek włączonych do grupy walidacyjnej pochodziła z ośrodka poznańskiego (96 pacjentek ze wszystkich 114), przez co podział tej grupy nie był równoliczny pomiędzy wszystkie 3 ośrodki. Wśród pacjentek leczonych w gliwickim ośrodku, aż 84% prezentowało III stopień zaawansowania FIGO 2018 z obecnością przerzutów węzłowych w 50% wszystkich przypadków. W grupie zewnętrznej 61% pacjentek prezentowało III stopień zaawansowania FIGO 2018, jednak tylko w 11% przypadków z obecnością przerzutów węzłowych. Taka różnica sugeruje, że standaryzowany wskaźnik TLG30 ma istotne znaczenie w przeżyciu pacjentek z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, jednak z obecnością przerzutów węzłowych (FIGO IIC1 i IIC2). Różnice obserwowano także w zakresie leczenia: w ośrodku gliwickim 99% pacjentek otrzymało następową brachyterapię, w zewnętrznej grupie walidacyjnej – 87%. Wreszcie, należy wziąć pod uwagę fakt, że pacjentki leczone poza ośrodkiem gliwickim, miały wykonane badanie PET-TK na innym aparacie diagnostycznym, co może znaleźć przełożenie na nieco odmienne wskazania wartości wskaźników metabolicznych wyznaczanych w badaniu PET-TK.

Druga praca oryginalna o charakterze retrospektywnym pt.: „The Prognostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Red Cell Distribution Width (RDW) in Patients with Cervical Cancer Treated Using Radiotherapy” [2] objęła 249 pacjentek. Mediana wieku wyniosła 57.2 lat (IQR 49.2–64.5). Większość rozpoznań histopatologicznych stanowił rak płaskonabłonkowy (95%), a znaczna większość pacjentek prezentowała III stopień zaawansowania choroby wg FIGO 2018 – w 46% przypadków stwierdzono obecność przerzutów w regionalnych lub okołoaortalnych węzłach chłonnych. Kliniczna charakterystyka pacjentek przedstawiona została w Tabeli 5. Wszystkie pacjentki otrzymały EBRT (100%), 99% BT, a 90% – jednoczasową chemioterapię w oparciu o Cisplatynę. Mediana EQD2 z sumy EBRT i BT wyniosła 84.4 Gy (IQR 80.8–106.9 Gy).

Tabela 5. Kliniczna charakterystyka 249 pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy leczonych radykalnie radiochemioterapią.

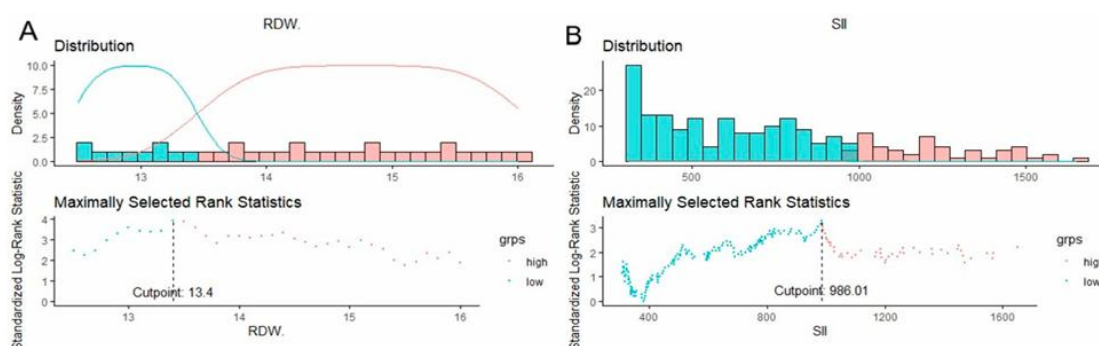
	RDW		SII	
Cecha	Niskie ≤13.4% n=124 (%)	Wysokie >13.4% n=125 (%)	Niskie ≤986.01 n=177 (%)	Wysokie >986.01 n=72 (%)
Wiek [lata]	57.8 (51.5–64)	56.9 (48.5–65.4)	58.6 (52.1–65.5)	51.8 (44.1–58.9)
Histopatologia				
Rak płaskonabłonkowy	117 (94.4%)	120 (96%)	169 (95.5%)	68 (94.4%)
Gruzołakorak	7 (5.6%)	5 (4%)	8 (4.5%)	4 (5.6%)
Zaawansowanie FIGO*				
IB1				
IB2		1 (0.8%)	1 (0.6%)	
IB3				
IIA1				
IIA2		1 (0.8%)	1 (0.6%)	
IIB	18 (14.5%)	15 (12%)	31 (17.5%)	2 (2.8%)
IIIA				
IIIB	51 (41.1%)	44 (35.2%)	75 (42.4%)	20 (27.8%)
IIIC1	55 (44.4%)	58 (46.4%)	66 (37.3%)	47 (65.3%)
IIIC2		3 (2.4%)	3 (1.7%)	
IVA		3 (2.4%)		3 (4.2%)
Zaawansowanie TNM*				
IB1	6 (4.8%)	2 (1.6%)	7 (4%)	1 (1.4%)
IB2	2 (1.6%)		1 (0.6%)	1 (1.4%)
IIA1	11 (8.9%)	10 (8%)	19 (10.7%)	2 (2.8%)
IIA2	21 (16.9%)	20 (16%)	25 (14.1%)	16 (22.2%)
IIB	63 (50.8%)	70 (56%)	99 (55.9%)	34 (47.2%)
IIIA	4 (3.2%)		3 (1.7%)	1 (1.4%)
IIIB	8 (6.5%)	12 (9.6%)	12 (6.8%)	8 (11.1%)
IV	9 (7.3%)	11 (8.8%)	11 (6.2%)	9 (12.5%)
ECOG				
0	94 (75.8%)	93 (74.4%)	135 (76.3%)	52 (72.2%)
1	28 (22.6%)	30 (24%)	40 (22.6%)	18 (25%)
2	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.1%)	2 (2.8%)
Obecność przerzutów węzłowych	55 (44.4%)	63 (50.4%)	69 (39%)	49 (68.1%)
Modalność radioterapii				
EBRT	1 (0.8%)	2 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
EBRT+BT	123 (99.2%)	123 (98.4%)	175 (98.9%)	71 (98.6%)

	RDW		SII	
Cecha	Niskie ≤13.4% n=124 (%)	Wysokie >13.4% n=125 (%)	Niskie ≤986.01 n=177 (%)	Wysokie >986.01 n=72 (%)
Jednoczasowa chemioterapia	115 (92.7%)	110 (88%)	159 (89.8%)	66 (91.7%)
Ilość cykli				
0	9 (7.3%)	15 (12%)	18 (10.2%)	6 (8.3%)
1	2 (1.6%)	3 (2.4%)	4 (2.3%)	1 (1.4%)
2				
3	6 (4.8%)	3 (2.4%)	7 (4%)	2 (2.8%)
4	10 (8.1%)	9 (7.2%)	15 (8.5%)	4 (5.6%)
5	26 (21%)	31 (24.8%)	41 (23.2%)	16 (22.2%)
6	71 (57.3%)	64 (51.2%)	92 (52%)	43 (59.7%)
RDW [%]	12.9 (12.6–13.2)	14.4 (13.9–15.7)	13.3 (12.8–14.1)	14.1 (13.2–15.9)
NLR	2.38 (1.7–3.35)	2.65 (1.71–3.73)	2.05 (1.53–2.63)	3.96 (3.3–4.84)
PLR	131.76 (106.14–177.6)	160.07 (112.9–218.12)	122.62 (96.65–154.12)	216.78 (172.66–261.29)
SII	602.82 (392.04–868.02)	766.83 (391.64–1187.58)	497.32 (337.39–741.41)	1394.39 (1120.5–1777.18)
RBC [10⁶ /μL]	4.45 (4.2–4.7)	4.44 (4.18–4.63)	4.49 (4.26–4.74)	4.22 (3.99–4.53)
HGB [g/dL]	13.7 (12.95–14.2)	13 (11.2–13.9)	13.7 (12.98–14.3)	11.9 (10.6–13.2)
WBC [10³ /μL]	7.44 (5.89–9.16)	7.36 (6.12–9.27)	6.89 (5.66–8.21)	9.56 (7.73–11.87)
LYMPH [10³ /μL]	1.91 (1.5–2.36)	1.85 (1.56–2.27)	1.96 (1.63–2.35)	1.72 (1.43–2.2)
NEU [10³ /μL]	4.63 (3.54–5.91)	4.67 (3.35–6.12)	3.89 (3.17–4.99)	6.6 (5.46–8.51)
PLT [10³ /μL]	263 (219–305)	283 (230–358)	248 (208.8–284.3)	361 (308–437)
Zmienne ciągłe przedstawione są w postaci mediany i przedziału międzykwartylowego (IQR). *Stopień zaawansowania FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) został ponownie oceniony w oparciu o badania obrazowe (TK, MR, PET–TK) oraz pełne badanie fizykalne, ginekologiczne. <u>Skróty</u> : ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, EBRT – external beam radiotherapy, BT – brachytherapy, RDW [%] – red cell distribution width, NLR – neutrophils to lymphocytes ratio, PLR – platelets to lymphocytes ratio, SII – systemic immune-inflammation index, RBC – ilość erytrocytów, HGB – stężenie hemoglobiny, WBC – ilość białych krwinek, LYMPH – ilość limfocytów, NEU – ilość neutrofilów, PLT – ilość płytek krwi.				

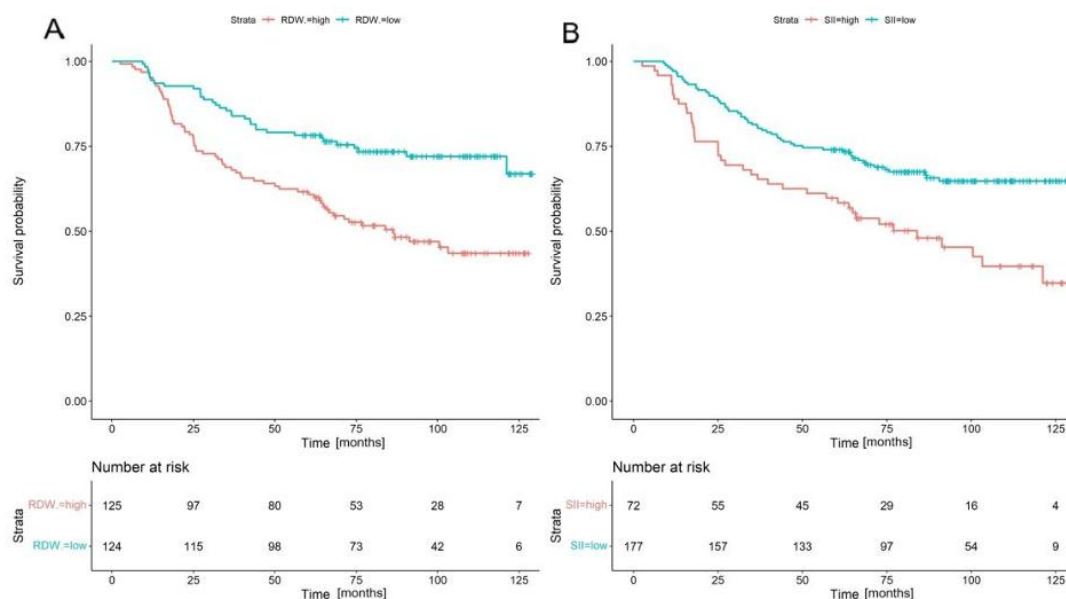
Mediana czasu obserwacji w grupie badanej wyniosła 75.8 miesięcy (IQR 67.8–76.1). W momencie analizy, żyło 60% pacjentek. Mediana OS w całej grupie nie została osiągnięta.

Rycina 3 przedstawia wyznaczenie punktów odcięcia, które zostały zdefiniowane na poziomie 13.4% dla RDW i 986.01 dla SII. Pacjentki z niskimi wartościami RDW ($\leq 13.4\%$ i $>13.4\%$; $p=0.001$) oraz niskim SII (≤ 986.01 i >986.01 ; $p=0.002$) odznaczały się istotnie lepszym przeżyciem. Na Rycinie 4 pokazano, że mediana OS dla pacjentek z wartościami RDW $>13.4\%$ wyniosła 65.8 miesięcy, podczas gdy nie została osiągnięta w grupie RDW $\leq 13.4\%$. Podobnie mediana OS dla pacjentek w grupie SII > 986.01 wyniosła 65.8 miesięcy, a w grupie SII ≤ 986.81 nie została osiągnięta.

Rycina 3. Ustalenie punktów odcięcia dla RDW (3A) na poziomie 13.4% oraz dla SII (3B) na poziomie 986.01 w grupie 249 pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy leczonych radykalnie z zastosowaniem radioterapii.



Rycina 4. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie całkowite (OS) pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy w zależności od wskaźników zapalnych: RDW (4A) oraz SII (4B).



W Tabeli 6 przedstawiono wyniki modelu regresji Coxa. Jeśli wiele współzależnych zmiennych było istotnych statystycznie (np. NLR, PLR, SII oraz zaawansowanie TNM i FIGO), tylko najbardziej istotne klinicznie i statystycznie włączane były do analizy wieloczynnikowej (SII zamiast PLR i NLR oraz zaawansowanie FIGO zamiast TNM). W modelu wieloczynnikowym RDW >13.4% (HR=2.04, 95%CI 1.32–3.16, $p=0.001$) and ECOG status = 2 (HR=4.55, 95%CI 1.61–12.85, $p=0.023$) pozostały niezależnymi czynnikami prognostycznymi.

Tabela 6. Analiza regresji Coxa przeprowadzona w grupie 249 pacjentek leczonych radiochemioterapią z powodu raka szyjki macicy.

Zmienna	Analiza jednoczynnikowa		Analiza wieloczynnikowa	
	Hazard ratio (95% CI)	P	Hazard ratio (95% CI)	P
Wiek [lata]	0.99 (0.973–1.008)	0.270	0.997 (0.978–1.016)	0.607
histopatologia (rak płaskonabłonkowy vs gruczolakorak)	0.953 (0.388–2.344)	0.917	1.14 (0.46–2.84)	0.897
Obecność przerzutów węzłowych	1.514 (1.018–2.251)	0.041	1.26 (0.82–1.92)	0.361
ECOG status (1 vs 0)	0.95 (0.58–1.57)	0.852	0.91 (0.55–1.50)	0.781
ECOG status (2 vs 0)	4.25 (1.54–11.71)	0.005	4.55 (1.61–12.85)	0.023
Zaawansowanie FIGO (III i IV vs I i II)	2.184 (1.059–4.505)	0.034	1.68 (0.78–3.63)	0.177
Zaawansowanie TNM (III i IV vs I i II)	1.589 (0.969–2.541)	0.067		
RBC [$10^6/\mu\text{L}$]	0.666 (0.43–1.031)	0.069		
RDW	1.183 (1.082–1.294)	<0.001	2.04 (1.32–3.16)	0.001
HGB [g/dL]	0.866 (0.77–0.975)	0.017	0.89 (0.78–1.02)	0.909
WBC [$10^3/\mu\text{L}$]	1.112 (1.05–1.179)	<0.001		
NEU [$10^3/\mu\text{L}$]	1.138 (1.063–1.219)	<0.001		
LYMPH [$10^3/\mu\text{L}$]	1.08 (0.802–1.454)	0.611		
PLT [$10^3/\mu\text{L}$]	1.002 (1–1.004)	0.107		
NLR	1.243 (1.082–1.428)	0.002		
PLR	1.002 (0.999–1.004)	0.199		
SII	1 (1–1.001)	0.001	1.42 (0.89–2.25)	0.138

W modelu wieloczynnikowym zmienne RDW i SII zostały zdychotomizowane z punktami odcięcia na poziomie: 13.4% i 986.01.

Skróty: CI – confidence interval, HR – hazard ratio, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, RDW [%] – red cell distribution width, NLR – neutrophils to lymphocytes ratio, PLR – platelets to lymphocytes ratio, SII – systemic immune-inflammation index, RBC – ilość erytrocytów, HGB – stężenie hemoglobiny, WBC – ilość białych krwinek, LYMPH – ilość limfocytów, NEU – ilość neutrofili, PLT – ilość płytek krwi.

Po dodaniu do modelu parametrów stanu zapalnego, wskaźnik AIC uległ zmniejszeniu z wartości 1028.25 do 1018.15, co wskazuje na jego lepsze dopasowanie i zasadność stosowania parametrów zapalnych. Zbadano potencjalnie klinicznie istotne korelacje pomiędzy RDW i SII a zaawansowaniem FIGO oraz stanem sprawności ECOG. Wskaźnik SII był istotnie skorelowany zaawansowaniem choroby wg FIGO (Spearman's $R=0.32$, $p<0.001$), w przeciwieństwie do RDW ($p=0.094$). Nie stwierdzono korelacji między wskaźnikiem SII ($p=0.078$) i RDW ($p=0.966$) a stanem sprawności ECOG.

Podsumowując, wysokie wartości wskaźnika RDW oznaczanego w morfologii krwi były związane z gorszym przeżyciem pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy leczonych radykalnie z zastosowaniem radiochemioterapii. Nie znaleziono natomiast związku między wartością wskaźnika SII, a przeżyciem całkowitym tych chorych.

Biorąc pod uwagę cenne komentarze Członków Komisji Weryfikacyjnej VIII Polskiej Ramy Kwalifikacji, zbadano potencjalną zależność pomiędzy wartością standaryzowanego wskaźnika TLG30 wyznaczonego w badaniu PET-TK do planowania leczenia a wyjściową wartością wskaźników zapalnych oznaczanych w morfologii krwi przed rozpoczęciem radiochemioterapii. Na podstawie danych pochodzących od 198 pacjentek włączonych do pierwotnej grupy badanej pierwszej pracy w cyklu publikacji („The prognostic value of baseline 18FDG – Positron Emission Tomography – Computed Tomography in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy – External multicentre validation model”)[1], przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji Coxa, do której włączono: czynniki o znanym znaczeniu rokowniczym tj.: wiek, zaawansowanie FIGO oraz stan sprawności ECOG, oraz: TLG30, SII oraz RDW. Wyniki przedstawione w Tabeli 7, pokazują, że jedynym niezależnym czynnikiem prognostycznym pozostało TLG30 ($HR=1.23$, 95%CI 1.03–1.48, $p=0.03$). Przeprowadzono także analizę potencjalnych korelacji – wykazano silne korelacje zarówno w przypadku RDW i TLG30 (Spearman's $R=0.25$, $p<0.001$), jak i w przypadku SII i TLG30 (Spearman's $R=0.45$, $p<0.001$). Analogiczne analizy przeprowadzono w przypadku zewnętrznej grupy walidacyjnej, która objęła 114 pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy. W modelu wieloczynnikowym Coxa żaden z analizowanych parametrów nie był istotny statystycznie – wyniki przedstawiono w Tabeli 8. Analiza korelacji natomiast

wykazała związek zarówno między RDW i TLG30 (Spearman's $R=0.25$, $p=0.006$), jak i w przypadku SII i TLG30 (Spearman's $R=0.29$, $p=0.002$), choć siła korelacji była nieco mniejsza niż w przypadku grupy gliwickiej.

Tabela 7. Wieloczynnikowa analiza regresji Coxa przeprowadzona w grupie 198 pacjentek leczonych radiochemioterapią z powodu raka szyjki macicy.

	Analiza wieloczynnikowa	
Zmienna	HR (95% CI)	<i>p</i>
Wiek	1.00 (0.98–1.03)	0.71
ECOG (1 vs. 0)	0.97 (0.56–1.71)	0.93
ECOG (2 vs. 0)	2.67 (0.92–7.72)	0.07
Zaawansowanie FIGO (III and IV vs. I and II)	1.58 (0.69–3.59)	0.28
RDW	1.1 (0.99–1.24)	0.09
SII	1 (1–1.001)	0.38
TLG30 [g]*	1.23 (1.03–1.48)	0.03
* przekształcone logarytmicznie [g] Skróty: CI—confidence interval, HR—hazard ratio, ECOG—Eastern Cooperative Oncology Group, FIGO—the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, RDW – red cell distribution width, SII – systemic immune inflammation index, TLG—total lesion glycolysis.		

Tabela 8. Wieloczynnikowa analiza regresji Coxa przeprowadzona w grupie 114 pacjentek leczonych radiochemioterapią z powodu raka szyjki macicy w ramach zewnętrznej grupy walidacyjnej.

	Analiza wieloczynnikowa	
Zmienna	HR (95% CI)	<i>p</i>
Wiek	0.99 (0.96–1.03)	0.66
ECOG (1 vs. 0)	0.68 (0.27–1.70)	0.40
ECOG (2 vs. 0)	1.82 (0.61–5.41)	0.28
Zaawansowanie FIGO (III and IV vs. I and II)	1.14 (0.52–2.50)	0.74
RDW	0.90 (0.76–1.05)	0.18
SII	1 (1–1.001)	0.32
TLG30 [g]*	1.11 (0.84–1.48)	0.47
* przekształcone logarytmicznie [g] Skróty: CI—confidence interval, HR—hazard ratio, ECOG—Eastern Cooperative Oncology Group, FIGO—the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, RDW – red cell distribution width, SII – systemic immune inflammation index, TLG—total lesion glycolysis.		

6. Wnioski

I Wysoka wartość wskaźnika TLG30 wyznaczanego w sposób standaryzowany w wyjściowym badaniu PET u pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy, które następnie leczone były z zastosowaniem radioterapii lub radiochemioterapii, była istotnie związana z krótszym przeżyciem całkowitym pacjentek w pierwotnej grupie badawczej. Analiza przeprowadzona w ramach wielośrodkowej, zewnętrznej grupy walidacyjnej nie potwierdziła istotności parametrów aktywności metabolicznej guza pierwotnego w przeżyciu całkowitym tych chorych.

II Ze względu na negatywną weryfikację wartości prognostycznej standaryzowanych wskaźników aktywności metabolicznej guza, niemożliwe jest wykorzystanie powtarzalnej metodyki wyznaczania objętości guza pierwotnego w PET-TK u pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy.

III Wysokie wartości wskaźnika RDW oznaczanego w morfologii krwi były związane z gorszym przeżyciem pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy leczonych radykalnie z zastosowaniem radiochemioterapii. Nie znaleziono natomiast związku między wartością wskaźnika SII, a przeżyciem całkowitym tych pacjentek.

IV Istnieje korelacja między wyjściowymi wartościami wskaźników stanu zapalnego (SII, RDW) i standaryzowanymi parametrami metabolicznymi (TLG30) guza pierwotnego w PET-TK do planowania leczenia u pacjentek z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy.

7. Streszczenie pracy i słowa kluczowe w języku angielskim

Title: The prognostic value of the tumour's metabolic parameters in the 18FDG – Positron Emission Tomography – Computed Tomography, and inflammatory markers (SII, RDW) in cervical cancer patients treated with curative intent using radiotherapy.

Introduction

Cervical cancer is the fourth leading cause of cancer-related deaths among women globally.

18F-Fluorodeoxyglucose–Positron Computed Tomography (18FDG–PET–CT) is commonly used to assess baseline staging in cervical cancer according to the current guidelines. Several metabolic parameters derived from PET–CT, including the standardised uptake value (SUV) and its derivatives such as: metabolic tumour volume (MTV), and total lesion glycolysis (TLG), have been recognized as potential prognostic biomarkers in cervical cancer. The literature aims that the MTV30 (30% SUVmax threshold) provided optimal correlation with Magnetic Resonance Imaging (MRI) volume, excellent inter–reader agreement, and minimal manual adjustment of adjacent physiological structures, along with less impact of the presence of necrosis and the extremes of SUVmax. Building on a recent work describing a standardised, semi-automated method for primary tumour delineation on PET–CT optimised against MRI, the first study aimed to further advance the field by verifying the prognostic significance of PET–derived indices by the external multicentre model.

The inflammatory markers derived from blood tests, including RDW (red cell distribution width), NLR (neutrophil–to–lymphocyte ratio), and PLR (platelet–to–lymphocyte ratio), are extensively investigated in the literature concerning non–oncological disorders and various malignancies. The systemic immune–inflammation index (SII) can be derived by combining NLR and PLR, defined as follows: $SII = (\text{neutrophils} \times \text{platelets}) / \text{lymphocytes}$. The SII is a more informative and precise inflammatory marker derived from the combination of both preceding values. The objective of the second study was to evaluate the prognostic value of RDW and SII in the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing definitive chemoradiation and brachytherapy, considering their availability via routine blood testing.

Material and Methods

First study („The prognostic value of baseline 18FDG – Positron Emission Tomography – Computed Tomography in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy – External multicentre validation model”),

as a retrospective analysis, included consecutive patients with histopathologically confirmed cervical cancer treated with radical chemo–radiotherapy (CRT) or radiotherapy (RT) with subsequent brachytherapy (BT), between 2011 and 2017 at a single tertiary institution (Maria Skłodowska-Curie National Research Institute in Gliwice, Poland). The inclusion criteria were FIGO 2018 stage IB2–IVA, pretreatment 18–FDG PET–CT, and available pretreatment blood tests. The exclusion criteria were palliative intent of treatment, FIGO stage IVB, prior surgery for cervical carcinoma, or glucose level ≥ 200 mg/dL. The inclusion criteria for external validation model were identical with those of the primary cohort. Patients from three institutions were included: Greater Poland Cancer Center in Poznań, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw and Holy Cross Cancer Center in Kielce. Metabolic parameters were assessed using semi-automated adaptive threshold contour generation at SUVmax 30%, with manual exclusion of adjacent organs. Final MTV's contour was generated semi-automatically and was assessed by two observers. The TLG was calculated as $MTV_{30} \times SUV_{mean30}$. The MIM Software® was used for contouring. The primary endpoint was overall survival of the patients.

The second retrospective study („The Prognostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Red Cell Distribution Width (RDW) in Patients with Cervical Cancer Treated Using Radiotherapy”) included patients treated for histopathologically confirmed cervical cancer with definitive chemo–radiotherapy between 2011 and 2017 at a tertiary institution (Maria Skłodowska-Curie National Research Institute in Gliwice, Poland). The inclusion criteria were as follows: FIGO 2018 stage IB2–IVA, pre–treatment diagnostic Imaging, and availability of pre–treatment blood tests. The exclusion criteria were palliative intent of treatment or prior surgical treatment for cervical carcinoma. The primary endpoint was overall survival of the patients.

In each study, the TNM and FIGO staging were reassessed according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition (2017) and 2018 FIGO system based on available clinical data and medical imaging, including MRI, CT, and PET–CT.

In the both studies, the statistical methods included: Kaplan–Meier, log-rank tests, Cox proportional hazards models and the Akaike Information Criterion (AIC). The statistical analysis was conducted using the Statistica software (Statistica 13.3; TIBCO Software, Palo Alto, CA, USA). The p -values of less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

The first study („The prognostic value of baseline ^{18}F FDG – Positron Emission Tomography – Computed Tomography in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy – External validation model”) included 198 cervical cancer patients treated using external beam radiotherapy (100%), concomitant chemotherapy with Cisplatin (91%), and subsequent brachytherapy (99%). The vast majority of patients were diagnosed with FIGO 2018 stage III (84%). Patients with a lower than median (low) MTV30 ($p < 0.001$) and low TLG30 ($p < 0.001$) had a significantly longer OS. In the multivariable Cox regression analysis, only TLG30 was an independent prognostic factor for OS (HR=1.32, 95% CI: 1.12–1.56, $p = 0.001$). In the external validation model, including 114 cervical cancer patients, neither of analysed PET parameters were statistically significant in the univariate and multivariable model.

Second study („The Prognostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Red Cell Distribution Width (RDW) in Patients with Cervical Cancer Treated Using Radiotherapy”) included in the final analysis 249 patients. The majority of patients were diagnosed with squamous cell carcinoma (95%) and FIGO 2018 stage III (85%). Treatment included EBRT (100%), subsequent BT in 246 patients (99%), and concurrent CT with Cisplatin as the solitary agent in 90% patients. Patients with a high RDW ($> 13.4\%$; $p = 0.001$) and high SII (> 986.01 ; $p = 0.002$) had a significantly lower OS, however, in the multivariable model, only RDW > 13.4 (HR=2.04, 95%CI 1.32–3.16, $p = 0.001$) remained as independent prognostic factor for survival.

Conclusions

A high TLG30 was associated with worse overall survival in primary cohort, which could enhance prognosis assessment in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiation and brachytherapy. However, external validation model did not confirm the clinical utility of the tumour metabolic parameters in locally advanced cervical cancer.

A high RDW was associated with worse prognosis in patients with cervical cancer treated with chemoradiotherapy. On the contrary, no significant association was found between the SII and survival of these patients.

Key-words: gynaecologic oncology, chemoradiation, radiotherapy, brachytherapy, cisplatin, total lesion glycolysis, overall survival, prognostic factors, systemic immune–inflammation index, red cell distribution width.

8. Wykaz skrótów

AIC	– Akaike Information Criterion, kryterium informacyjne Akaike
AJCC	– American Joint Committee on Cancer, Amerykański Zespół ds. Klasyfikacji Nowotworów
AT	– brachytherapy, brachyterapia
CI	– confidence intervals, przedział ufności
CRT	– chemo–radiotherapy, chemioradioterapia
CT	– chemotherapy, chemioterapia
EBRT	– external beam radiotherapy, radioterapia wiązką zewnętrzną
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group
EQD2	– equivalent dose in 2 Gy fractions, ekwiwalent dawki we frakcjach 2 Gy
FIGO	– International Federation of Gynaecology and Obstetrics, Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa
FU	– follow-up, obserwacja
HGB	– stężenie hemoglobiny
HPV	– human papilloma virus, wirus brodawczaka ludzkiego
HR	– hazard ratio, iloraz hazardu
IQR	– interquartile range, przedział międzykwartylowy
LYMPH	– ilość limfocytów
MR	– Magnetic Resonance, rezonans magnetyczny
MTV	– metabolic tumour volume, metaboliczna objętość guza
NEU	– ilość neutrofilii
NLR	– neutrophil-to-lymphocyte ratio
OS	– overall survival, przeżycie całkowite
(18F–FDG)PET–TK	– (18F–FDG)PET–TK – Badanie Pozytronowej Tomografii Emisyjnej – Tomografii Komputerowej z zastosowaniem 18F–fluorodeoksyglukozy
PLR	– platelet-to-lymphocyte ratio
PLT	– ilość płytek krwi
RBC	– ilość erytrocytów
RDW	– red cell distribution width
RT	– radiotherapy, radioterapia
SII	– systemic immune–inflammation index
SUV	– standardised uptake value, standaryzowana wartość wychwytu radioznacznika

TK	– tomografia komputerowa
TLG	– total lesion glycolysis, całkowita glikoliza guza
WBC	– ilość białych krwinek

9. Spis rycin

- Rycina 1.** Przypadek 60–letniej Pacjentki z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka szyjki macicy FIGO IIIB, glikemia 85 mg/dL. Różowy kontur został wyznaczony automatycznie, a zielony zgodnie punktem odcięcia 30% SUVmax. 12
- Rycina 2.** Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie całkowite (OS) pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy w zależności od standaryzowanej objętości metabolicznej guza (MTV30) oraz całkowitej glikolizy guza (TLG30). 18
- Rycina 3.** Ustalenie punktów odcięcia dla RDW (3A) na poziomie 13.4% oraz dla SII (3B) na poziomie 986.01 w grupie 249 pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy leczonych radykalnie z zastosowaniem radioterapii..... 24
- Rycina 4.** Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie całkowite (OS) pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy w zależności od wskaźników zapalnych: RDW (4A) oraz SII (4B)..... 24

10. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna grupy 198 pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy leczonych radykalnie radiochemioterapią.....	16
Tabela 2. Analiza regresji Coxa przeprowadzona w grupie 198 pacjentek leczonych radiochemioterapią z powodu raka szyjki macicy.	17
Tabela 3. Charakterystyka kliniczna grupy 198 pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy leczonych radykalnie radiochemioterapią w ramach zewnętrznej grupy walidacyjnej.	19
Tabela 4. Analiza regresji Coxa przeprowadzona w grupie 114 pacjentek leczonych radiochemioterapią z powodu raka szyjki macicy w ramach zewnętrznej grupy walidacyjnej.	20
Tabela 5. Kliniczna charakterystyka 249 pacjentek z rozpoznaniem raka szyjki macicy leczonych radykalnie radiochemioterapią.	22
Tabela 6. Analiza regresji Coxa przeprowadzona w grupie 249 pacjentek leczonych radiochemioterapią z powodu raka szyjki macicy.	25
Tabela 7. Wieloczynnikowa analiza regresji Coxa przeprowadzona w grupie 198 pacjentek leczonych radiochemioterapią z powodu raka szyjki macicy.....	27

11. Literatura

- [1] Staniewska E, Stankiewicz M, Burchardt E, et al. The prognostic value of baseline 18FDG – Positron Emission Tomography – Computed Tomography in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy – External multicentre validation model. *Physics and Imaging in Radiation Oncology* 2025;35:100829. doi: 10.1016/j.phro.2025.100829.
- [2] Staniewska E, Grudzien K, Stankiewicz M, et al.. The Prognostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Red Cell Distribution Width (RDW) in Patients with Cervical Cancer Treated Using Radiotherapy. *Cancers* 2024;16:1542. Doi: 10.3390/cancers16081542.
- [3] Wojciechowska U, Didkowska J. et al. Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2022. Kraj. Rejestr. Nowotworów 2024.
- [4] Yu Y, Anwar M, Chung HT, Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2018; ISBN 9783319626420.
- [5] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024; 74:12–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>.
- [6] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. Version 3.2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (2024).
- [7] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. NCCN Evidence Blocks. Version 3.2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical_blocks.pdf (2024).
- [8] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(22–36):1–4. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>.
- [9] Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33:649-666.
- [10] Bogart JA, Mehta MP, Recht A, et al., Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology, 5th ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020; ISBN 9780323672467.
- [11] Adam JA, Loft A, Chargari C, et al. EANM/SNMMI practice guideline for [18F]FDG PET/CT external beam radiotherapy treatment planning in uterine

- cervical cancer v1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05112-2>.
- [12] Cegla P, Hofheinz F, Cholewinski W, et al. Prognostic value of pretherapeutic primary tumour MTV from [18F]FDG PET in radically treated cervical cancer patients. *Metabolites* 2021;11:1–9. <https://doi.org/10.3390/metabo11120809>.
- [13] Kim BS, Kim IJ, Kim SJ, et al. The prognostic value of the metabolic tumor volume in FIGO stage IA to IIB cervical cancer for tumor recurrence: measured by F-18 FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging* 2011;45: 36–42. <https://doi.org/10.1007/s13139-010-0062-8>.
- [14] Yoo J, Choi JY, Moon SH, et al. Prognostic significance of volume-based metabolic parameters in uterine cervical cancer determined using F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22: 1226–33. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e318260a905>.
- [15] Wang D, Liu X, Wang W, et al. The role of the metabolic parameters of 18F-FDG PET/CT in patients with locally advanced cervical cancer. *Front Oncol* 2021;11:1–11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.698744>.
- [16] Herrera FG, Breuneval T, Prior JO, et al. [18F]FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2016;11:43. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0614-x>.
- [17] Arshad MA, Gitau S, Tam H, et al. Optimal method for metabolic tumour volume assessment of cervical cancers with inter-observer agreement on [18F]-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography with computed tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:2009–23. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05136-8>.
- [18] Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red Blood Cell Distribution Width: A Simple Parameter with Multiple Clinical Applications. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2015, 52, 86–105.
- [19] Hu L, Li M, Ding Y, et al. Prognostic Value of RDW in Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget* 2017, 8, 16027–16035.
- [20] Xanthopoulos A, Giamouzis G, Dimos A, et al. Red Blood Cell Distribution Width in Heart Failure: Pathophysiology, Prognostic Role, Controversies and Dilemmas. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 1951.
- [21] Jain V, Nath P, Satpathy SK, et al. Comparing Prognostic Scores and Inflammatory Markers in Predicting the Severity and Mortality of Acute Pancreatitis. *Cureus* 2023, 15, 1–9.

-
- [22] Wu H, Liao B, Cao T, et al. Diagnostic Value of RDW for the Prediction of Mortality in Adult Sepsis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Immunol.* 2022, 13, 997853.
- [23] Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic Immune-Inflammation Index for Predicting Prognosis of Colorectal Cancer. *World J. Gastroenterol.* 2017, 23, 6261–6272.
- [24] Huang Y, Gao Y, Wu Y, et al. Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Urologic Cancers: A Meta-Analysis. *Cancer Cell Int.* 2020, 20, 499.
- [25] Wang DP, Kang K, Lin Q, et al. Prognostic Significance of Preoperative Systemic Cellular Inflammatory Markers in Gliomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Transl. Sci.* 2020, 13, 179–188.
- [26] Ge W, Xie J, Chang L. Elevated Red Blood Cell Distribution Width Predicts Poor Prognosis in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Manag. Res.* 2018, 10, 3611–3618.
- [27] Lu Z, Yan W, Liang J, et al. Nomogram Based on Systemic Immune Inflammation Index to Predict Survival of Tongue Cancer Patients Who Underwent Cervical Dissection. *Front. Oncol.* 2020;10, 341.
- [28] Huang H, Liu Q, Zhu L, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Sci. Rep.* 2019, 9, 3284.
- [29] Bartl T, Bekos C, Postl M, et al. The Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Is an Independent Prognostic Parameter of Survival in Patients with Invasive Vulvar Cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2021, 32, 1–10.e1.
- [30] Mleko M, Pitynski K, Pluta E, et al. Role of Systemic Inflammatory Reaction in Female Genital Organ Malignancies—State of the Art. *Cancer Manag. Res.* 2021, 13, 5491–5508.
- [31] Greten FR, Grivennikov SI, Therapy E, et al. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms and Consequences. *Immunity* 2020, 51, 27–41.
- [32] American Joint Committee on Cancer. Cervix Uteri. In: *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. Springer 2017; 649–659.

12. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej

- 12.1** Staniewska E, Stankiewicz M, Burchardt E, Grudzień K, Raczek–Zwierzycka K, Rembak–Szynkiewicz J, Sobczak M, d’Amico A, Borys D, Gorczewska I, Krysiak K, Rydziński M, Stando R, Spalek M, Nowicka Z, Tarnawski R, Miszczyk M. The prognostic value of baseline 18FDG – Positron Emission Tomography – Computed Tomography in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy – External multicentre validation model. *Physics and Imaging in Radiation Oncology* 2025;35:100829. doi: 10.1016/j.phro.2025.100829



Contents lists available at ScienceDirect

Physics and Imaging in Radiation Oncology

journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/physics-and-imaging-in-radiation-oncology

Original Research Article



The prognostic value of baseline 18FDG – Positron Emission Tomography – Computed Tomography in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy – External multicentre validation model

Emilia Staniewska^{a,*}, Magdalena Stankiewicz^b, Ewa Burchardt^{c,d}, Karolina Grudzien^e, Katarzyna Raczek-Zwierzycka^a, Justyna Rembak-Szynkiewicz^f, Matylda Sobczak^g, Andrea d'Amico^h, Damian Borys^h, Izabela Gorczewska^h, Kamil Krysiak^a, Martin Rydzinskiⁱ, Rafal Stando^j, Mateusz Spalekⁱ, Zuzanna Nowicka^g, Rafal Tarnawski^a, Marcin Miszczyk^{k,l}

^a *IIIrd Department of Radiotherapy and Chemotherapy, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice, Poland*^b *Brachytherapy Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice, Poland*^c *Greater Poland Cancer Center in Poznan, Poland*^d *University of Medical Sciences, Poznan, Poland*^e *Radiotherapy Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice, Poland*^f *Radiology and Diagnostic Imaging Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice, Poland*^g *Department of Biostatistics and Translational Medicine, Medical University of Lodz, Poland*^h *Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice, Poland*ⁱ *Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw, Poland*^j *Holy Cross Cancer Center in Kielce, Poland*^k *Department of Urology, Comprehensive Cancer Center, Medical University of Vienna, Austria*^l *Collegium Medicum—Faculty of Medicine, WSB University, 41-300 Dabrowa Gornicza, Poland*

ARTICLE INFO

Keywords:

Gynaecologic oncology
Chemoradiation
Radiotherapy
Brachytherapy
Cisplatin
Total lesion glycolysis
Overall survival
Prognostic factors

ABSTRACT

Background and purpose: 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography – Computed Tomography (18FDG-PET-CT) is commonly used for baseline clinical staging in cervical cancer. In this study, we assessed the prognostic value of standardised PET-CT parameters for the overall survival (OS) of patients treated with definitive chemoradiotherapy (CRT), or radiotherapy (RT) with subsequent brachytherapy (BT).

Material and methods: This study included consecutive cervical cancer patients treated with definitive CRT or RT and BT, between 2011 and 2017, at a single tertiary institution. Each patient had a 18-FDG-PET-CT scan before treatment. Patients from three institutions with equal inclusion criteria were included in external validation group. The metabolic parameters of the primary tumour: standardized uptake value (SUV) derivatives, metabolic tumour volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG), were evaluated using the semi-automated method. Statistical analysis was conducted using the Kaplan–Meier method, log-rank tests, Cox regression models, and the Akaike Information Criterion (AIC).

Results: The study group included 198 patients treated with RT (100 %) concurrent with Cisplatin-based CT (91.4 %), and subsequent BT (99 %). The majority of patients were diagnosed with squamous cell carcinoma (96.5 %) and International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) stage III disease (84.3 %). The OS was significantly higher in patients with TLG30 below the median value (78.8 % vs. 58.9 %; $p < 0.01$). TLG30 remained as the only independent prognostic factor (hazard ratio 1.32, 95 % confidence interval: 1.12–1.56, $p < 0.01$). In the external validation model neither of analysed PET parameters were significant.

Conclusions: A high TLG30 was associated with worse OS in primary cohort. However, external validation model did not confirm the clinical utility of the cervical tumour's metabolic parameters.

* Corresponding author.

E-mail address: emilia.staniewska@gliwice.nio.gov.pl (E. Staniewska).<https://doi.org/10.1016/j.phro.2025.100829>

Received 30 December 2024; Received in revised form 20 August 2025; Accepted 21 August 2025

Available online 30 August 2025

2405-6316/© 2025 The Author(s). Published by Elsevier B.V. on behalf of European Society of Radiotherapy & Oncology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Background and purpose

18F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography – Computed Tomography (18FDG-PET-CT) is commonly used to assess baseline staging in cervical cancer, the fourth leading cause of cancer-related deaths among women globally [1]. Both the American National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) [2,3] and the International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) 2018 guidelines recommend PET-CT for initial imaging in patients with stage IB1 or higher, particularly to identify nodal and distant metastases [4,5].

Several metabolic parameters derived from PET-CT, including the standardised uptake value (SUV) and its derivatives such as: SUVmax, SUVmean, SUVmin, SUVmedian, metabolic tumour volume (MTV), and total lesion glycolysis (TLG = SUVmean × MTV), have been recognized as potential prognostic biomarkers in cervical cancer. High MTV and TLG values have been associated with poorer progression-free and OS in patients treated with CRT, surgery followed by adjuvant therapy, or radiotherapy alone [6–10]. MTV > 12.7 mL of the primary tumour was significant for overall survival in Cegla et al. [6], and a negative factor for disease-free survival in Kim et al. (MTV > 20 cm³) [7]. Hong et al. found that the MTV-S > 59.01 cm³, as the sum of cervical and nodal MTV, independently predicted recurrence-free survival [11]. Cervical TLG was identified as a significant independent prognosticator for event-free survival by Yoo (TLG > 7600)[8] and Wang (TLG ≥ 113.4) [9]. Herrera reported pretreatment TGV ≥ 562 (tumour glycolytic volume), a combination of SUVmean and MTV, as a strong independent prognostic parameter for DFS and OS in cancer patients [10]. In the analysis of Voglimacci and al. cervical SUVmax > 13.3 was the main prognosticator for OS [12], while nodal SUVmax was considered an adverse factor for disease control in the studies by Wang (SUVmax ≥ 6.7) [9] and Yen (SUVmax > 3.3) [13].

However, heterogeneity in threshold definitions across studies limits direct comparison and clinical standardisation. Notably, SUVmax in nodal metastases has been more consistently associated with poor prognosis, especially for disease control and loco-regional recurrence [12,13]. In contrast, prognostic value of SUV parameters from the primary tumour remains inconsistent [6,9,11].

Building on a recent work describing a standardised, semi-automated method for primary tumour delineation on PET-CT optimised against Magnetic Resonance Imaging (MRI) [14], the present study aims to further advance the field by verifying the prognostic significance of PET-derived indices. In the previously mentioned investigation [14], 81 consecutive cervical cancer patients with pretreatment MRI and [18F]-FDG PET-CT were analysed. All MRI scans were 1.5 T and included 2D T2-weighted sequences in sagittal and axial oblique planes [14]. MRI volumes of primary tumours were compared with different PET segmentation methods by two experienced readers. Semi-automated adaptive threshold contour generation measured MTVs at SUVmax thresholds ranging 20–60 %. MTV30 (30 % SUVmax threshold) provided optimal correlation with MRI volume, excellent inter-reader agreement, and minimal manual adjustment of adjacent physiological structures, along with less impact of the presence of necrosis and the extremes of SUVmax [14].

This study aims to verify the prognostic significance of PET-derived indices based on primary tumour metabolic parameters and assess their ability to predict clinical outcomes in cervical cancer patients, enhancing methodological standardisation.

2. Material and methods

2.1. Study group

This retrospective study included consecutive patients with histopathologically confirmed cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy (CRT) or radiotherapy (RT) with subsequent brachytherapy (BT), between 2011 and 2017 at a single tertiary

institution. The inclusion criteria were FIGO 2018 stage IB2–IVA, pretreatment 18-FDG PET-CT, and available pretreatment blood tests. The exclusion criteria were palliative intent of treatment, FIGO stage IVB, prior surgery for cervical carcinoma, or glucose level ≥ 200 mg/dL.

Ethical approval was obtained for all patient cohorts included in the analysis: the training cohort as well as the three external validation cohorts.

2.2. Methodology

PET-CT scans were acquired 60 min after 18F-FDG administration using a Biograph mCT scanner (Siemens Healthineers). Before the radiotracer injection, patients glucose levels and weight were measured, and 10 mg Furosemide was administered intravenously. The administered activity was calculated individually based on body weight, following the recommended dose range of 148 MBq to 555 MBq (according to the conversion scheme: weight multiplied by $0.1 \pm 25\%$). Scanning covered skull base to mid-femoral bones. CT was conducted with diagnostic dose parameters (120 kV, 320 mAs), using a spiral technique and reconstructed with 3 mm slices, without intravenous contrast. A three-dimensional reconstruction was generated after correcting for attenuation. PET acquisition time was 2 min per bed. Data were reconstructed using TrueX + TOF (Ultra HD PET) with 2 iterations, 21 subsets, image size 256, and a 3.0 mm Gaussian filter.

Metabolic parameters were assessed per Arshad et al., using semi-automated adaptive threshold contour generation at SUVmax 30 %, with manual exclusion of adjacent organs [14]. Final MTV's contour was generated semi-automatically and was assessed by two observers. Beyond Arshad et al., we calculated TLG as MTV30 × SUVmean30 using MIM Software® for contouring (Fig. 1). The pink contour was automatically delineated by the programme algorithm, while the green one represents the 30 % SUVmax threshold. Manual organ adjustments were required in this case.

The TNM and FIGO staging were reassessed according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition (2017) [15] and 2018 FIGO system [4] based on available clinical data and medical imaging, including MRI, CT, and PET-CT. All MRI scans were performed at 1.5 T and included 2D small field of view T2-weighted sequences in sagittal and axial oblique planes. Additional sequences included T1-

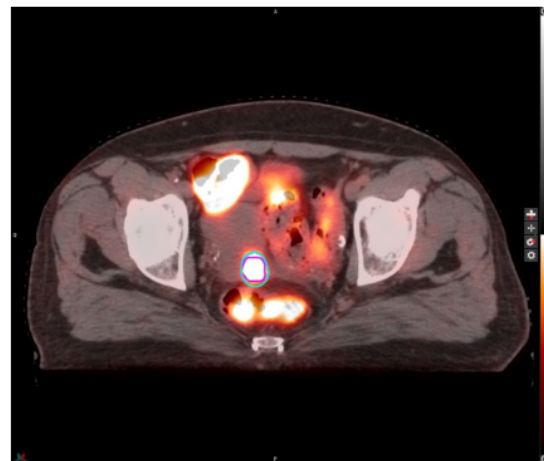


Fig. 1. Case of the 60-year-old patient with squamous cell carcinoma of the cervix, FIGO IIIB stage, glucose level: 85 mg/dL. The pink contour was automatically delineated, and the green one was set by SUV30 threshold level adjustment. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

weighted and diffusion-weighted images.

Clinical data was retrospectively collected from institutional records, and survival data was retrieved from the Polish National Cancer Registry. The primary endpoint was OS due to its robustness, objectivity, and availability through National Cancer Registry. It was calculated from the first day of treatment (chemotherapy or radiotherapy, whichever came first) to death or censoring. Dates of patients' death were available in all applicable cases.

Follow-up (FU) followed institutional guidelines: first visit within two months, then every 2–3 months in year one, every 3–4 months in year two, and every six months up to five years. After five years, visits were annual. Each visit included basic blood tests, tumour markers including squamous cell carcinoma antigen (SCCA), carcinoma antigen 125 (CA-125), and carcinoembryonic antigen (CEA), and gynaecological examination. The first MRI was usually done 6 months after CRT, unless clinically indicated. CT scans were performed at least annually. External validation included patients from three other centres with identical inclusion/exclusion criteria and methodology.

For the external validation, anonymized clinical data from patients treated at three independent centres were used. This was covered by the same ethics approval as for the primary analysis, granted by the Bioethics Committee of the Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice, Poland (KB/430-81/21, 29 June 2021). The requirement for individual informed consent was waived due to the retrospective nature of the analysis.

2.3. Statistical analysis

Kaplan–Meier [16], log-rank tests [16], and Cox proportional hazards models [17] were used for survival analysis, which included known clinical prognostic factors: age, TNM and FIGO stage, Eastern Oncology Group (ECOG) performance status, followed by standardised PET tumour metabolic parameters: SUV30 derivatives, MTV30 and TLG30. The investigated PET-CT-derived parameters were logarithmically transformed before performing the Cox analysis, and included SUVmax30, SUVmin30, SUVmean30, SUVmedian30, MTV30, and TLG30. To avoid redundancy, only the most statistically and clinically relevant variables were included in the multivariable model: TLG30 was selected over MTV30, and FIGO stage over TNM stage. The Akaike Information Criterion (AIC) [18] was used as a prediction error estimator. The statistical analysis was conducted using the Statistica software (Statistica 13.3; TIBCO Software, Palo Alto, CA, USA). The p-values of less than 0.05 were considered statistically significant. External validation analysis mirrored primary analysis.

3. Results

3.1. Primary study group

The initial database included 287 consecutive patients. After excluding 89 based on predefined criteria such as prior surgery, palliative treatment, FIGO stage IVB, missing PET-CT data, or high glucose levels, 198 patients were eligible for the final analysis. The median age at diagnosis was 57.2 years. Most patients had squamous cell carcinoma (96.5 %) and FIGO stage III (84.3 %). Pelvic/*para*-aortic nodal metastases were present in 50 %. Detailed clinical characteristics are shown in Table 1 and Supplementary Table S1 (TNM stages).

Each patient received external beam radiotherapy (EBRT), subsequent brachytherapy (BT) was performed in 196 patients (99 %), and concurrent 40 mg/m² weekly cisplatin chemotherapy (CTx) was delivered in 181 patients (91.4 %). The median combined (EBRT + BT) equivalent dose in 2 Gy fractions (EQD2) was 84.4 Gy (interquartile range, IQR 80.8–104.2 Gy). The radiotherapy fractionation schedules are summarised in Supplementary file (Table S2). All patients received elective pelvic lymph node irradiation either up to the L4/L5 vertebral junction level or up to the aortic bifurcation, depending on the attending

Table 1

Characteristics of the patients treated with chemoradiation due to the cervical cancer.

Parameter	Number of patients <i>n</i> = 198 (% or median value with IQR)
Age [years]	57.2 (48.6–63.2)
Histopathology	
SCC	191 (96.5)
Adenocarcinoma	7 (3.5)
FIGO stage *	
IB2	1 (0.5)
IIA2	1 (0.5)
IIB	26 (13.1)
IIIB	70 (35.4)
IIIC1	94 (47.5)
IIIC2	3 (1.5)
IVA	3 (1.5)
ECOG	
0	152 (76.8)
1	42 (21.2)
2	4 (2)
Positive nodal status	99 (50)
Radiation modality	
EBRT	2 (1)
EBRT + BT	196 (99)
Concurrent chemotherapy	181 (91.4)
Number of cycles	
0	17 (8.6)
1	5 (2.5)
2	0
3	8 (4)
4	16 (8.1)
5	47 (23.8)
6	105 (53)
SUVmax30 [ml]	16.83 (12.13–21.81)
SUVmean30 [ml]	8.41 (6.6–11.88)
SUVmedian30 [ml]	8.21 (6.26–11.76)
SUVmin30 [ml]	2.3 (1.85–2.82)
MTV30 [cm³]	34.04 (18.69–55.74)
TLG30 [g]	302.62 (140.14–548.1)
Glucose level [mg/dL]	105 (97–116)

Continuous variables are presented as median and interquartile range (IQR) unless indicated otherwise. * the International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) stage re-evaluation included diagnostic imaging (MRI, CT, PET-CT) and physical examination. Zero patients presented FIGO IB1, IB3, IIA1 and IIA stage. Abbreviations: SCC—squamous cell carcinoma, ECOG—Eastern Cooperative Oncology Group, EBRT—external beam radiotherapy, BT—brachytherapy, SUV—standardised uptake value, MTV—metabolic tumour volume, TLG—total lesion glycolysis.

physician's decision.

BT was omitted in one patient due to technical considerations and in another due to withdrawn consent. The BT regimens are summarised in the Table S3 in Supplementary file. Seventeen patients (8.6 %) were not eligible for CTx due to concomitant disease burden (5, 2.5 %), blood tests (3, 1.5 %), a history of cisplatin-related hypersensitivity (1, 0.5 %), advanced age and low performance status (5, 2.5 %), or unknown causes (3, 1.5 %). CTx was discontinued in five patients (2.5 %) after the first cycle due to adverse effects (kidney failure, bradycardia, and leukopenia).

All patients had up-to-date census-based survival data. At the time of analysis, 57.1 % (113) of the patients were still alive, and the median OS for the entire study cohort was not reached. The median FU in survivors was 110 months (IQR 90.1–128.8 months).

3.2. External validation group

From initial 138 consecutive patients, 24 were excluded due to pre-defined exclusion criteria (i.e., prior surgery, palliative intent of the treatment, FIGO stage IVB, inability to retrieve PET-CT data or glucose level ≥ 200 mg/dL before PET-CT). One hundred fourteen patients were included in the final analysis: 96 (84.2 %) cases from Greater Poland Cancer Centre in Poznan, 10 (8.8 %) cases from Maria Skłodowska-Curie

National Research Institute of Oncology in Warsaw, and 8 (7 %) – from Holy Cross Cancer Center in Kielce. The median age at diagnosis was 56 years (IQR 48.5–62 years). The majority of patients were diagnosed with squamous cell carcinoma (99, 87 %) and FIGO stage III (69, 60.5 %). The clinical characteristics of the external validation group are summarised in Table 3.

All had EBRT, 87 % had BT, and 91 % received weekly cisplatin. At analysis, 57 % alive; median OS not reached. Median FU in survivors was 65 months (IQR 33–85).

3.3. Prognostic value of the tumour's metabolic parameters in primary cohort

Univariate and multivariable Cox regression included age, FIGO stage, ECOG, and TLG30. Only TLG30 was an independent prognostic factor for OS (HR = 1.32; 95 % CI: 1.12–1.56; $p = 0.001$). Inclusion of TLG30 improved model fit (AIC from 838 to 829). Patients with MTV30 and TLG30 below median had significantly better 5-year OS: 80.1 % vs. 58 % for MTV30, and 78.8 % vs. 58.9 % for TLG30.

The results of the univariate and multivariable Cox regression analyses are depicted in Table 2. The final model included age, FIGO stage, ECOG performance status, and TLG30. Only TLG30 was an independent prognostic factor for OS (HR = 1.32, 95 % CI: 1.12–1.56, $p = 0.001$). Age, ECOG status, and FIGO stage – known clinical prognostic factors – were included in the multivariable analysis despite lacking significance in the univariate model. Since MTV30 and TLG30 are interdependent, only TLG30, the more informative parameter (combining MTV30 and SUVmean30), was used in the multivariable model.

Inclusion of TLG30 improved model fit (AIC from 838 to 829). Age, ECOG 1 and 2, and FIGO stage formed the basic clinical model. TLG30 was added as a key statistically and clinically significant prognostic factor, improving the model fit.

Patients with a lower than median (low) MTV30 ($p < 0.001$) and low TLG30 ($p < 0.001$) had a significantly longer OS. The 5-year OS for

Table 2

Univariate and multivariable Cox Regression Analysis conducted in the group of 198 cervical cancer patients treated with chemoradiation.

Variable	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	HR (95 % CI)	p-value	HR (95 % CI)	p-value
Age	0.99 (0.97–1.01)	0.46	1 (0.99–1.02)	0.89
Positive nodal status	1.49 (0.97–2.29)	0.07		
ECOG (1 vs. 0)	0.98 (0.57–1.70)	0.94	0.93 (0.53–1.63)	0.80
ECOG (2 vs. 0)	3.79 (1.37–10.46)	0.01	2.64 (0.91–7.63)	0.07
FIGO stage(III and IV vs. I and II)	2.25 (1.04–4.89)	0.04	1.51 (0.67–3.43)	0.32
TNM stage(III and IV vs. I and II)	1.26 (0.73–2.17)	0.18		
SUVmax30 [ml]*	1.28 (0.92–1.80)	0.15		
SUVmin30 [ml]*	0.94 (0.64–1.38)	0.73		
SUVmean30 [ml]*	1.31 (0.94–1.82)	0.11		
SUVmedian30 [ml]*	1.34 (0.97–1.84)	0.08		
MTV30 [cm ³]*	1.52 (1.26–1.85)	<0.001		
TLG30 [g]*	1.38 (1.18–1.61)	<0.001	1.32 (1.12–1.56)	0.001

* log-transformed: [ml] or [cm³] or [g] Abbreviations: CI—confidence interval, HR—hazard ratio, ECOG—Eastern Cooperative Oncology Group, FIGO—the International Federation of Gynaecology and Obstetrics SUV—standardised uptake value, MTV—metabolic tumour volume, TLG—total lesion glycolysis.

Table 3

Characteristics of the patients treated with chemoradiation due to the cervical cancer – external validation group.

Parameter	Number of patients $n = 114$ (% or median value with IQR)
Age [years]	56 (48.5–62)
Histopathology	
SCC	99 (87)
Adenocarcinoma	10 (8.7)
Other	5 (4.3)
FIGO stage *	
IB3	2 (1.7)
IIA2	1 (0.9)
IIB	41 (36)
IIIB	58 (50.9)
IIIC1	6 (5.3)
IIIC2	5 (4.4)
IVA	1 (0.9)
ECOG	
0	22 (19.3)
1	81 (71.1)
2	11 (9.6)
Radiation modality	
EBRT	15 (13)
EBRT + BT	99 (87)
Concurrent chemotherapy	104 (91)
Number of cycles	
0	9
1	6
2	7
3	17
4	30
5	37
6	8
SUVmax30 [ml]	13.98 (11.53–18.61)
SUVmean30 [ml]	5.95 (4.54–8.36)
SUVmedian30 [ml]	5.64 (4.42–8.11)
SUVmin30 [ml]	0.86 (0.64–1.18)
MTV30 [cm ³]	56.28 (34.61–79.66)
TLG30 [g]	339.17 (198.98–556.53)
Glucose level [mg/dL]	91.5 (82–103)

Continuous variables are presented as median and interquartile range (IQR) unless indicated otherwise. * the International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) stage re-evaluation included diagnostic imaging (MRI, CT, PET-CT) and physical examination. Zero patients presented FIGO IB1, IB2, IIA1 and IIIA stage. Abbreviations: SCC—squamous cell carcinoma, ECOG—Eastern Cooperative Oncology Group, EBRT—external beam radiotherapy, BT—brachytherapy, SUV—standardised uptake value, MTV—metabolic tumour volume, TLG—total lesion glycolysis.

patients with higher than median (high) MTV30 was 58 % vs. 80.1 % for those with low MTV30 (Fig. 2A). Similarly, the 5-year OS for patients with high TLG30 was 58.9 % vs. 78.8 % for patients with low TLG30 (Fig. 2B).

3.4. Prognostic value of the tumour's metabolic parameters in external validation model

The results of the univariate and multivariable Cox regression analyses are depicted in Table 4. If multiple interdependent variables were statistically significant (i.e. MTV30, TLG30), only the most statistically and clinically significant variables were incorporated into the multivariable analysis: TLG30 instead of MTV30. The multivariable model included well-known clinical variables and TLG30. In multivariable analysis FIGO stage (HR = 0.41, 95 % CI 0.2–0.83, $p = 0.01$), ECOG 1 (HR = 0.25, 95 % CI 0.08–0.76, $p = 0.02$) and ECOG 2 (HR = 0.41, 95 % CI 0.18–0.91, $p = 0.03$) remained independent prognostic factors. Neither of analysed PET parameters were statistically significant in the univariate and multivariable model. Incorporating TLG30 worsened model fit (AIC from 392 to 394). No OS differences by MTV30 or TLG30 were observed (Fig. S1).

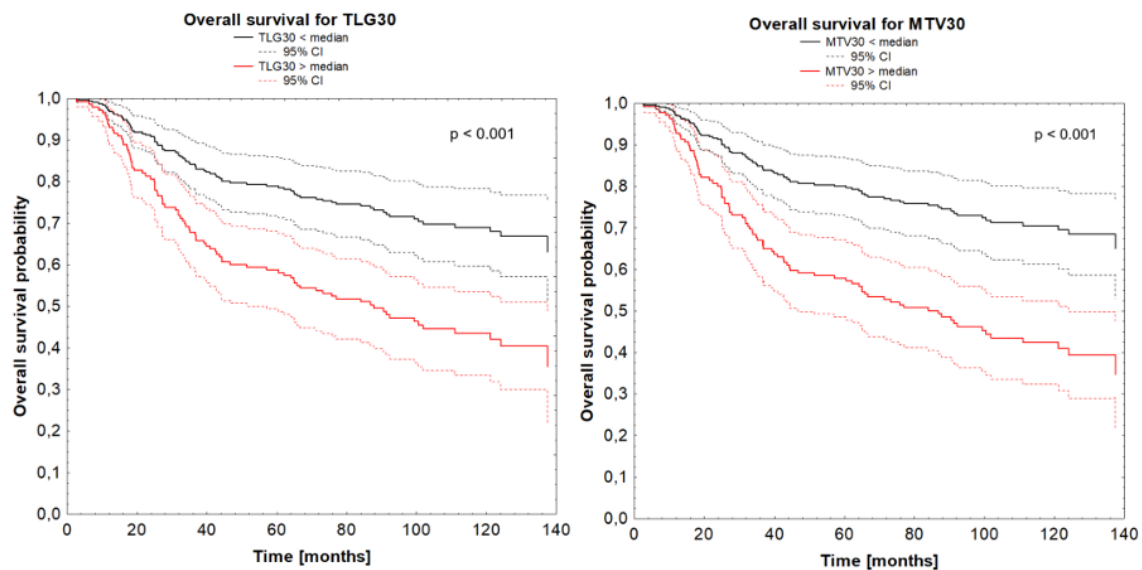


Fig. 2. Kaplan-Meier curves for overall survival of patients with cervical cancer depend on metabolic tumour volume (MTV30) and total lesion glycolysis (TLG30).

Table 4

Univariate and multivariable Cox Regression Analysis conducted in the group of 114 cervical cancer patients treated with chemoradiation – external validation group.

Variable	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	HR (95 % CI)	p-value	HR (95 % CI)	p-value
Age	1.03 (1–1.05)	0.08	1.02 (0.99–1.05)	0.3
ECOG (1 vs. 0)	1.56 (0.66–3.72)	0.3	0.25 (0.08–0.76)	0.02
ECOG (2 vs. 0)	4.25 (1.47–12.3)	0.01	0.41 (0.18–0.91)	0.03
FIGO stage (III and IV vs. I and II)	2.25 (1.04–4.89)	0.04	0.41 (0.2–0.83)	0.01
SUVmax30 [ml]*	0.97 (0.93–1.02)	0.2		
SUVmin30 [ml]*	0.88 (0.65–1.19)	0.4		
SUVmean30 [ml]*	0.97 (0.87–1.08)	0.6		
SUVmedian30 [ml]*	0.95 (0.86–1.07)	0.4		
MTV30 [cm ³]*	1.01 (1–1.01)	0.1		
TLG30 [g]*	1 (1–1)	0.6	1 (0.999–1.001)	0.73

* log-transformed: [ml] or [cm³] or [g]. Abbreviations: CI—confidence interval, HR—hazard ratio, ECOG—Eastern Cooperative Oncology Group, FIGO—the International Federation of Gynaecology and Obstetrics SUV—standardised uptake value, MTV—metabolic tumour volume, TLG—total lesion glycolysis.

4. Discussion

This study evaluated standardised volume-based metabolic FDG PET-CT parameters for prognostic significance in cervical cancer with primary and external validation cohorts. TLG30 was an independent prognostic factor for OS in the primary cohort using a standardised, reproducible method. However, external validation failed to confirm its significance. Differences between cohorts could explain divergent results. In the external group, there were fewer patients with nodal metastases, non-squamous histology was more common (13 % vs. 4 %), and

fewer patients received brachytherapy (87 % vs. 99 %), potentially impacting survival and local control.

Despite retrospective design, our study included a relatively large number of patients, with a long follow-up in the primary and external validation groups. Control visits followed institutional guidelines, minimising bias of patients' follow-up. Patients underwent comprehensive imaging (CT, MRI, PET-CT) and treatment (CRT or RT followed by brachytherapy). Disease staging was re-evaluated according to FIGO 2018 [4] and AJCC 8th Edition [15]. We successfully acquired extensive survival data, with each patient's FU period exceeding 5 years. Patients were treated with definitive CRT or RT followed by BT, resulting in relatively homogeneous treatment cohorts, unlike other studies that used varied treatments, including definitive chemoradiotherapy, surgery followed by adjuvant therapy, and radiotherapy alone [19–21]. To the best of our knowledge, this study is unique in its focus on a standardised method for assessing tumour metabolic parameters with concurrent external validation. However, the role of TLG30, as an investigational parameter of this study, still remains unclear, due to the lack of significance in the external validation model.

The TLG is the most informative PET parameter associated with survival in cervical cancer. Otani et al. found $TLG \geq 88.7$ to be the only independent prognostic factor for OS ($p = 0.01$) in 83 patients diagnosed with squamous cell carcinoma of the cervix treated heterogeneously: with surgery, CRT or RT alone [19]. Wang et al. also reported worse survival with $TLG \geq 113.4$ in 125 locally advanced cervical cancer cases treated with CRT or RT [9]. In the studies of Markus et al. [20] and Rahman et al. [21], TLG was associated with worse OS. Markus et al. [20] included 133 cervical cancer patients treated with CRT, showing that TLG in pretreatment PET-CT is significantly associated with survival ($HR = 1.009$, 95 % CI 1.003–1.015, $p = 0.003$). Rahman et al. [21] analysed 65 squamous cell cervical cancer patients treated with surgery or other modality, without surgery, and proved significant value of cervical $TLG > 231$ in OS ($HR = 11.6$, 95 % CI 2.62–51.6, $p = 0.001$). These findings, consistent regardless of SUV thresholds or TLG cut-off value, align with our primary group and confirm the correlation between TLG and survival. It must be noted that authors evaluated patients according to FIGO 2009 [22]. Nodal metabolic parameters were analysed in the literature and their negative prognostic value was identified

[9,13,20,23]. Previously described study by Wang et al. showed that pretreatment lymph node SUVmax ≥ 6.7 may be an important prognosticator for OS ($p < 0.001$) [9]. Despite numerous reports emphasizing the potential value of tumour metabolic parameters, a study by Guler et al. [24], found no association between these parameters and OS in 129 CRT-treated patients.

Burchardt et al. [25] reported contrasting results: patients with SUVmax ≥ 12.6 , SUVmean ≥ 7.6 , and TLG > 245.7 had better survival. This was explained by the specific characteristics of the patient population and tumour biology: all patients had squamous cell carcinoma with positive pelvic nodes (FIGO IIIC1) and received uniform radical CRT, reducing confounding factors. They suggested high metabolic activity may reflect greater radiosensitivity, leading to improved outcomes. Additionally, nodal FDG PET-CT parameters showed no prognostic value, indicating primary tumour metabolism drives prognosis in this group.

Finally, Han et al. [26] conducted a meta-analysis that included 20 studies with 660 cervical cancer patients. In spite of clinical and methodologic differences across the studies, patients with high MTV or TLG had a significantly higher risk of death. The literature provides no definitive results from prospective trials, nor any data justifying adjustments to daily clinical practice in the treatment of cervical cancer. All existing literature consists of retrospective investigations or systematic reviews.

This study has several limitations. Despite careful design and adherence to institutional guidelines, the retrospective nature of the study introduces inherent risks of bias that should be acknowledged. Selection bias may exist, as only patients with complete records and definitive CRT or RT were included, possibly limiting generalisability of the findings. Information bias is possible due to reliance on historical data, which may vary in accuracy or completeness, particularly for variables not uniformly documented at the time of care (e.g., comorbidities, performance status, or subtle radiological findings). Although staging was reassessed according to current guidelines, observer bias could affect retrospective interpretation. Confounding factors like age, tumour biology, treatment response, and supportive care may not be fully controlled despite treatment homogeneity. The inclusion of clinically relevant variables in the multivariable model during statistical analysis, introduced a risk of overfitting and may have diminished the model's repeatability in future patient cohorts.

Nevertheless, we believe our validated findings are a valuable addition to the existing literature data, and subsequent prospective studies might be necessary to verify our results.

A high TLG30 was associated with worse OS in primary cohort, which could enhance prognosis assessment in cervical cancer patients treated with definitive CRT. However, external validation model did not confirm the clinical utility of the tumour metabolic parameters in locally advanced cervical cancer.

CRedit authorship contribution statement

Emilia Staniewska: Writing – original draft, Conceptualization, Data curation, Investigation, Project administration, Methodology, Visualization. **Magdalena Stankiewicz:** Investigation, Data curation, Writing – review & editing. **Ewa Burchardt:** Data curation, Investigation. **Karolina Grudzien:** Data curation, Investigation, Writing – original draft. **Katarzyna Raczek-Zwierzycka:** Data curation, Writing – review & editing. **Justyna Rembak-Szynkiewicz:** Data curation, Writing – review & editing. **Matylda Sobczak:** Software, Methodology. **Andrea d'Amico:** Software, Methodology. **Damian Borys:** Software, Investigation, Data curation. **Izabela Gorczewska:** Software, Data curation. **Kamil Krysiak:** Data curation, Investigation. **Martin Rydzinski:** Data curation, Investigation. **Rafal Stando:** Data curation, Investigation. **Mateusz Spalek:** Data curation, Investigation. **Zuzanna Nowicka:** Methodology, Software. **Rafal Tarnawski:** Supervision. **Marcin Miszczyk:** Writing – review & editing, Methodology, Project

administration.

Funding

This publication was prepared without any external source of funding.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

Marcin Miszczyk was supported by NAWA – Polish National Agency for Academic Exchange in cooperation with Medical Research Agency under the Walczak Programme, grant number BPN/WAL/2023/1/00061

Zuzanna Nowicka was supported by the Foundation for Polish Science (FNP).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.phro.2025.100829>.

References

- [1] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024; 74:12–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. Version 3.2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (2024).
- [3] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. NCCN Evidence Blocks. Version 3.2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical_blocks.pdf (2024).
- [4] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(22–36):1–4. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>.
- [5] Adam JA, Loft A, Chagari C, Delgado Bolton RC, Kidd E, Schöder H, et al. EANM/SNMMI practice guideline for [18F]FDG PET/CT external beam radiotherapy treatment planning in uterine cervical cancer v1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05112-2>.
- [6] Cegla P, Hofheinz F, Cholewiński W, Czepczyński R, Kubiak A, van den Hoff J, et al. Prognostic value of pretherapeutic primary tumour MTV from [18F]FDG PET in radically treated cervical cancer patients. *Metabolites* 2021;11:1–9. <https://doi.org/10.3390/metabo11120809>.
- [7] Kim BS, Kim IJ, Kim SJ, Nam HY, Pak KJ, Kim K, et al. The prognostic value of the metabolic tumor volume in FIGO stage IA to IIB cervical cancer for tumor recurrence: measured by F-18 FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging* 2011;45:36–42. <https://doi.org/10.1007/s13139-010-0062-8>.
- [8] Yoo J, Choi JY, Moon SH, Bae DS, Kim B, Choe YS, et al. Prognostic significance of volume-based metabolic parameters in uterine cervical cancer determined using F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1226–33. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e318260a905>.
- [9] Wang D, Liu X, Wang W, Huo L, Pan Q, Ren X, et al. The role of the metabolic parameters of 18F-FDG PET/CT in patients with locally advanced cervical cancer. *Front Oncol* 2021;11:1–11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.698744>.
- [10] Herrera FG, Breuneval T, Prior JO, Bourhis J, Ozsahin M. [18F]FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemo-radiotherapy. *Radiat Oncol* 2016;11:43. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0614-x>.
- [11] Hong JH, Min KJ, Lee JK, So KA, Jung US, Kim S, et al. Prognostic value of the sum of metabolic tumor volume of primary tumor and lymph nodes using 18F-FDG PET/CT in patients with cervical cancer. *Medicine* 2016;95:e2992.
- [12] Voglimacci M, Gabiache E, Lusque A, Ferron G, Ducassou A, Querleu D, et al. Chemoradiotherapy for locally advanced cervix cancer without aortic lymph node involvement: can we consider metabolic parameters of pretherapeutic FDG-PET/CT for treatment tailoring? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1551–9. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4219-5>.
- [13] Yen TC, See LC, Lai CH, Tsai CS, Chao A, Hsueh S, et al. Standardized uptake value in para-aortic lymph nodes is a significant prognostic factor in patients with primary advanced squamous cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:493–501. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0612-1>.
- [14] Arshad MA, Gitau S, Tam H, Park WHE, Patel NH, Rockall A, et al. Optimal method for metabolic tumour volume assessment of cervical cancers with inter-observer agreement on [18F]-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography with

- computed tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:2009–23. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05136-8>.
- [15] American Joint Committee on Cancer. *Cervix Uteri*. In: *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. Springer 2017; 649–659.
- [16] Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81. <https://doi.org/10.2307/2281868>.
- [17] Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol* 1972; 34:187–202. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x>.
- [18] Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control* 1974;19:716–23. <https://doi.org/10.1109/TAC.1974.1100705>.
- [19] Otani T, Miyake KK, Ishimori T, Kido A, Saga T, Nakamoto Y. Prognostic value of pretreatment FDG PET/CT in uterine cervical cancer according to two major histologic types: squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2023;11. <https://doi.org/10.22038/AOJNMB.2023.69159.1481>.
- [20] Markus M, Sartor H, Bjurberg M, Trägårdh E. Metabolic parameters of [18 F]FDG PET-CT before and after radiotherapy may predict survival and recurrence in cervical cancer. *Acta Oncol* 2023;62:180–8. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2023.2181100>.
- [21] Rahman T, Tsujikawa T, Yamamoto M, Chino Y, Shinagawa A, Kurokawa T, et al. Different prognostic implications of 18F-FDG PET between histological subtypes in patients with cervical cancer. *Medicine* 2016;95:e3017.
- [22] Pecorelli S, Zigliani L, Ocicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:107–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.009>.
- [23] Chong GO, Yeong SY, Park SH, Lee JH, Lee SW, Hong DG, et al. Comparison of the prognostic value of F-18 PET metabolic parameters of primary tumors and regional lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer who are treated with concurrent chemoradiotherapy. *PLoS One* 2015;10:e0137743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137743>.
- [24] Guler OC, Torun N, Yildirim BA, Onal C. Pretreatment metabolic tumour volume and total lesion glycolysis are not independent prognosticators for locally advanced cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Br J Radiol* 2018;91: 20170552. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170552>.
- [25] Burchardt E, Burchardt W, Cegla P, Kubiak A, Roszak A, Cholewiński W. Pretreatment [18F]FDG PET/CT prognostic factors in patients with squamous cell cervical carcinoma FIGO I/II. *Diagnostics* 2021;11:714. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040714>.
- [26] Han S, Kim H, Kim YJ, Suh CH, Woo S. Prognostic value of volume-based metabolic parameters of 18 F-FDG PET/CT in uterine cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2018;211:1112–21. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.19734>.

- 12.2** Staniewska E, Grudzień K, Stankiewicz M, Raczek–Zwierzycka K, Rembak–Szynekiewicz J, Nowicka Z, Tarnawski R, Miszczyk M. The Prognostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Red Cell Distribution Width (RDW) in Patients with Cervical Cancer Treated Using Radiotherapy. *Cancers* 2024;16:1542. doi: 10.3390/cancers16081542.

Article

The Prognostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Red Cell Distribution Width (RDW) in Patients with Cervical Cancer Treated Using Radiotherapy

Emilia Staniewska ^{1,*}, Karolina Grudzien ², Magdalena Stankiewicz ³, Katarzyna Raczek-Zwierzycka ¹, Justyna Rembak-Szynkiewicz ⁴, Zuzanna Nowicka ⁵, Rafal Tarnawski ¹  and Marcin Miszczyk ^{6,7} 

¹ IIIrd Department of Radiotherapy and Chemotherapy, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, 44-102 Gliwice, Poland

² Radiotherapy Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, 44-102 Gliwice, Poland

³ Brachytherapy Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, 44-102 Gliwice, Poland

⁴ Radiology and Diagnostic Imaging Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, 44-102 Gliwice, Poland

⁵ Department of Biostatistics and Translational Medicine, Medical University of Lodz, 90-419 Lodz, Poland

⁶ Department of Urology, Comprehensive Cancer Center, Medical University of Vienna, 1090 Vienna, Austria

⁷ Collegium Medicum—Faculty of Medicine, WSB University, 41-300 Dąbrowa Górnicza, Poland

* Correspondence: emilia.staniewska@gliwice.nio.gov.pl



Citation: Staniewska, E.; Grudzien, K.; Stankiewicz, M.; Raczek-Zwierzycka, K.; Rembak-Szynkiewicz, J.; Nowicka, Z.; Tarnawski, R.; Miszczyk, M. The Prognostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Red Cell Distribution Width (RDW) in Patients with Cervical Cancer Treated Using Radiotherapy. *Cancers* **2024**, *16*, 1542. <https://doi.org/10.3390/cancers16081542>

Academic Editor: Linus T. Chuang

Received: 4 March 2024

Revised: 4 April 2024

Accepted: 15 April 2024

Published: 18 April 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: Cervical cancer remains the fourth leading cause of cancer-related deaths among women worldwide. The red cell distribution width (RDW) and systemic immune-inflammation index (SII) are common, well-known haematological indices. The aim of this retrospective study was to evaluate the association between pre-treatment RDW and SII, and overall survival (OS) in 249 patients treated with definitive chemoradiation therapy (CRT) for histopathologically confirmed, primary localised cervical cancer. Statistical analysis was performed using the Kaplan–Meier method, two-sided log-rank tests, and Cox proportional hazards models, with the Akaike Information Criterion (AIC) serving as a prediction error estimator. The vast majority of patients (95.2%) were diagnosed with squamous cell carcinoma (SCC) in FIGO stage III (84.7%). Patients with a low RDW ($\leq 13.4\%$) and low SII (≤ 986.01) had a significantly longer OS ($p < 0.01$). The RDW remained as an independent prognostic factor in the multivariable model ($p < 0.01$). The RDW is a cheap and easily accessible index that could be used to improve pre-treatment prognosis assessments in patients with cervical cancer undergoing CRT.

Abstract: Introduction: There is growing interest in the prognostic value of routinely performed pre-treatment blood test indices, such as the RDW or SII, with the latter combining the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR). These indices were shown to be prognostic for survival in some malignancies. The purpose of this study was to evaluate the association between pre-treatment RDW and SII, and OS in patients treated with radiotherapy for primary localised cervical cancer. Material and Methods: This retrospective analysis included patients treated with definitive CRT between 2011 and 2017 for histopathologically confirmed FIGO 2018 stage IB2-IVA cervical cancer. Statistical analysis was performed using the Kaplan–Meier method, two-sided log-rank tests, and Cox proportional hazards models, with the AIC serving as a prediction error estimator. Results: The study group included 249 patients with a median age of 57.2 years and a median follow-up of 75.8 months. The majority were diagnosed with squamous cell carcinoma (237; 95.2%) and had FIGO stage III (211; 84.7%). Approximately half of the patients (116; 46.4%) had regional lymph node metastases. Patients with a low RDW ($\leq 13.4\%$) and low SII (≤ 986.01) had a significantly longer OS ($p = 0.001$ and $p = 0.002$). The RDW remained as an independent prognostic factor in the multivariable model (high vs. low; HR = 2.04; 95% CI: 1.32–3.16; $p = 0.001$). Including RDW in the model decreased the Akaike Information Criterion from 1028.25 to 1018.15. Conclusions: The RDW is a cheap and widely available index that is simultaneously an independent prognostic

factor for survival and could be used to improve pre-treatment prognosis assessments in patients with cervical cancer undergoing CRT. Available data encourage assessing the RDW as a prognostic factor in prospective trials to aid the identification of candidates for treatment escalation.

Keywords: cervical cancer; radiotherapy; chemoradiation therapy; systemic immune-inflammation index; red cell distribution width; overall survival

1. Introduction

Each year, approximately 2360 new cases of cervical cancer are diagnosed in Poland, and 570,000 are diagnosed globally [1,2]. Despite the introduction of screening programmes that reduce mortality by at least 80% [1], cervical cancer remains the eighth primary cause of cancer-related death among women in Poland [2] and the fourth worldwide [3]. According to the current guidelines, patients with the International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) [4] stage IB2–IVA disease are most often offered concurrent chemoradiation therapy (CRT) combined with a brachytherapy (BT) boost [5]. The 5-year overall survival (OS) varies from 15 to 95%, depending on the initial FIGO stage (80–95% for IB2/IIA, 70–85% for IIB, 40–65% for III, and 15–25% for stage IVA) [5].

In addition to the FIGO stage, specific blood tests, such as elevated serum squamous cell carcinoma antigen (SCCA), have demonstrated prognostic value for patients with locally advanced cervical carcinoma undergoing definitive CRT [5]. The red cell distribution width (RDW), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) are pre-treatment blood test indices that may be associated with clinical outcomes. The RDW represents the red blood cell (RBC) volume variation. Elevated values are associated with bone marrow dysfunction [6] and inflammation related to cancer [7] or non-oncological diseases [8–10].

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) can be combined to generate the so-called systemic immune-inflammation index (SII), which is defined as follows: $SII = \frac{neutrophils \times platelets}{lymphocytes}$.

The RDW and SII have demonstrated a substantial prognostic negative value in several malignancies, including colorectal cancer [11], prostate cancer [12], gynaecological tumours [13–15], head and neck cancers [16–19], Hodgkin lymphoma [20], and gliomas [21]. Both indices reflect the inflammatory response related to the accelerated cancerogenesis and neo-angiogenesis induced by the cytokines produced by cancer cells [22]. Importantly, due to their availability via routine blood tests, both the RDW and SII could potentially be incorporated into risk stratification without incurring additional costs.

We sought to ascertain whether the RDW and SII could be used as independent prognostic factors for survival in patients with cervical cancer treated with definitive CRT.

2. Material and Methods

2.1. Study Group

This retrospective study included patients treated for histopathologically confirmed cervical cancer with definitive CRT between 2011 and 2017 at a tertiary institution. The inclusion criteria were as follows: FIGO 2018 stage IB2–IVA, pre-treatment diagnostic imaging including at least ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (PET-CT), and availability of pre-treatment blood tests. The exclusion criteria were palliative intent of treatment or prior surgical treatment for cervical carcinoma.

2.2. Methodology

The results of blood test performed before CRT were extracted from institutional medical records. All blood tests were conducted in the same laboratory. SII was determined by applying the formula mentioned previously.

TNM and FIGO staging was re-evaluated and updated using the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition (2017) [23] and 2018 FIGO system [4], including a retrospective re-assessment of diagnostic imaging performed prior to the initiation of treatment: magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), and PET-CT.

Survival data were obtained from the Polish National Cancer Registry. As the primary endpoint, overall survival was defined as the time between the first fraction of external beam radiotherapy (EBRT) or the first dose of concurrent chemotherapy (CTx) and the date of death. In all applicable cases, dates of patients' deaths were available, and the remaining cases were censored using the last known date on which the patient was alive.

The follow-up (FU) was generally conducted in accordance with institutional guidelines. FU visits were scheduled every two to three months in the first year, every three to four months in the second year, biannually throughout the third and fourth years, and annually thereafter. FU visits included a gynaecological examination and laboratory testing, such as baseline blood tests and tumour markers: SCCA, carcinoma antigen 125 (CA-125), and carcinoembryonic antigen (CEA). The first MRI was typically performed six months after CRT, unless clinically indicated earlier, and CT was performed annually.

The institutional Bioethical Committee (Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice, Poland, KB/430-81/21 on 29 June 2021) approved the study protocol.

2.3. Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using the Kaplan–Meier method, two-sided log-rank tests, and Cox proportional hazards models. The optimal cut-off values for continuous predictors were identified as those corresponding to the most significant relationships with the outcome (survival). In each case, where applicable, the relationship between continuous and dichotomized (high vs. low) predictors and survival was reported.

Survival analysis included known clinical factors—such as age, histopathology, TNM and FIGO stage groups, and ECOG (Eastern Oncology Group) performance status—and investigated parameters—including the RDW, NLR, PLR, and SII. Hazard ratios with 95% confidence intervals (CIs) were reported for all variables. If multiple interdependent variables were statistically significant (i.e., NLR, PLR, and SII), only the most statistically significant variables were included in the multivariable analysis. The Akaike Information Criterion (AIC) was used as a prediction error estimator.

The correlations between the RDW and SII, and the FIGO stage and ECOG performance status, were analysed using Spearman's R coefficient and non-parametric Kruskal–Wallis ANOVA, respectively.

The statistical analysis was conducted using TIBCO Software Inc.'s (Palo Alto, CA, USA) STATISTICA 13.3, the Survminer R package (version 0.4.9), and the survival package (version 3.3-1). Plots were generated using ggplot (version 2_3.3.5). *p* values of less than 0.05 were considered statistically significant.

3. Results

3.1. Study Group Description

The final analysis included 249 patients. Thirty-eight cases were excluded from the initial database due to prior surgical treatment, palliative intent of the treatment, or FIGO stage IVB. The median age at diagnosis was 57.2 (interquartile range, IQR: 49.2–64.5). The majority of patients were diagnosed with squamous cell carcinoma (237, 95.2%) and FIGO stage III (211, 84.7%). In 116 (46.4%) cases, metastatic pelvic and/or para-aortic lymph nodes were positive. The clinical characteristics of the study group are presented in Table 1.

Table 1. Clinical characteristics of 249 patients treated with definitive chemoradiation therapy for cervical cancer.

Parameter	RDW		SII	
	Low $\leq 13.4\%$ <i>n</i> = 124 (%)	High $> 13.4\%$ <i>n</i> = 125 (%)	Low ≤ 986.01 <i>n</i> = 177 (%)	High > 986.01 <i>n</i> = 72 (%)
Age [years]	57.8 (51.5–64)	56.9 (48.5–65.4)	58.6 (52.1–65.5)	51.8 (44.1–58.9)
Histopathology				
SCC	117 (94.4%)	120 (96%)	169 (95.5%)	68 (94.4%)
Adenocarcinoma	7 (5.6%)	5 (4%)	8 (4.5%)	4 (5.6%)
FIGO stage *				
IB1				
IB2		1 (0.8%)	1 (0.6%)	
IB3				
IIA1				
IIA2		1 (0.8%)	1 (0.6%)	
IIB	18 (14.5%)	15 (12%)	31 (17.5%)	2 (2.8%)
IIIA				
IIIB	51 (41.1%)	44 (35.2%)	75 (42.4%)	20 (27.8%)
IIIC1	55 (44.4%)	58 (46.4%)	66 (37.3%)	47 (65.3%)
IIIC2		3 (2.4%)	3 (1.7%)	
IVA		3 (2.4%)		3 (4.2%)
TNM stage *				
IB1	6 (4.8%)	2 (1.6%)	7 (4%)	1 (1.4%)
IB2	2 (1.6%)		1 (0.6%)	1 (1.4%)
IIA1	11 (8.9%)	10 (8%)	19 (10.7%)	2 (2.8%)
IIA2	21 (16.9%)	20 (16%)	25 (14.1%)	16 (22.2%)
IIB	63 (50.8%)	70 (56%)	99 (55.9%)	34 (47.2%)
IIIA	4 (3.2%)		3 (1.7%)	1 (1.4%)
IIIB	8 (6.5%)	12 (9.6%)	12 (6.8%)	8 (11.1%)
IV	9 (7.3%)	11 (8.8%)	11 (6.2%)	9 (12.5%)
ECOG				
0	94 (75.8%)	93 (74.4%)	135 (76.3%)	52 (72.2%)
1	28 (22.6%)	30 (24%)	40 (22.6%)	18 (25%)
2	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.1%)	2 (2.8%)
Positive nodal status	55 (44.4%)	63 (50.4%)	69 (39%)	49 (68.1%)
Radiation modality				
EBRT	1 (0.8%)	2 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (1.4%)
EBRT + BT	123 (99.2%)	123 (98.4%)	175 (98.9%)	71 (98.6%)
Concurrent chemotherapy	115 (92.7%)	110 (88%)	159 (89.8%)	66 (91.7%)

Table 1. Cont.

Parameter	RDW		SII	
	Low $\leq 13.4\%$ $n = 124$ (%)	High $> 13.4\%$ $n = 125$ (%)	Low ≤ 986.01 $n = 177$ (%)	High > 986.01 $n = 72$ (%)
Number of cycles				
0	9 (7.3%)	15 (12%)	18 (10.2%)	6 (8.3%)
1	2 (1.6%)	3 (2.4%)	4 (2.3%)	1 (1.4%)
2				
3	6 (4.8%)	3 (2.4%)	7 (4%)	2 (2.8%)
4	10 (8.1%)	9 (7.2%)	15 (8.5%)	4 (5.6%)
5	26 (21%)	31 (24.8%)	41 (23.2%)	16 (22.2%)
6	71 (57.3%)	64 (51.2%)	92 (52%)	43 (59.7%)
RDW [%]	12.9 (12.6–13.2)	14.4 (13.9–15.7)	13.3 (12.8–14.1)	14.1 (13.2–15.9)
NLR	2.38 (1.7–3.35)	2.65 (1.71–3.73)	2.05 (1.53–2.63)	3.96 (3.3–4.84)
PLR	131.76 (106.14–177.6)	160.07 (112.9–218.12)	122.62 (96.65–154.12)	216.78 (172.66–261.29)
SII	602.82 (392.04–868.02)	766.83 (391.64–1187.58)	497.32 (337.39–741.41)	1394.39 (1120.5–1777.18)
RBC [$10^6/\mu\text{L}$]	4.45 (4.2–4.7)	4.44 (4.18–4.63)	4.49 (4.26–4.74)	4.22 (3.99–4.53)
HGB [g/dL]	13.7 (12.95–14.2)	13 (11.2–13.9)	13.7 (12.98–14.3)	11.9 (10.6–13.2)
WBC [$10^3/\mu\text{L}$]	7.44 (5.89–9.16)	7.36 (6.12–9.27)	6.89 (5.66–8.21)	9.56 (7.73–11.87)
LYMPH [$10^3/\mu\text{L}$]	1.91 (1.5–2.36)	1.85 (1.56–2.27)	1.96 (1.63–2.35)	1.72 (1.43–2.2)
NEU [$10^3/\mu\text{L}$]	4.63 (3.54–5.91)	4.67 (3.35–6.12)	3.89 (3.17–4.99)	6.6 (5.46–8.51)
PLT [$10^3/\mu\text{L}$]	263 (219–305)	283 (230–358)	248 (208.8–284.3)	361 (308–437)

Continuous variables are presented as median and interquartile range (IQR) unless indicated otherwise. * TNM stage was re-evaluated based on diagnostic imaging (MRI, CT, PET-CT); FIGO stage re-evaluation included an additional physical examination. Abbreviations: SCC—squamous cell carcinoma, ECOG—Eastern Cooperative Oncology Group, EBRT—external beam radiotherapy, BT—brachytherapy, RDW—red cell distribution width, NLR—neutrophil to lymphocyte ratio, PLR—platelet to lymphocyte ratio, SII—systemic immune-inflammation index, RBC—absolute red blood cell count, HGB—haemoglobin concentration, WBC—absolute white blood cell count, LYMPH—absolute lymphocyte count, NEU—absolute neutrophil count, PLT—absolute platelet count.

Treatment included EBRT (249, 100%), subsequent BT in 246 patients (98.8%), and concurrent CTx with Cisplatin (40 mg/m² weekly) as the solitary agent in 225 patients (90.0%). The median EQD2 (equivalent dose), including EBRT and BT, in the group was 84.35 Gy (IQR 80.81–106.91 Gy). Tables S1 and S2 in the Supplementary File provide a comprehensive description of radiotherapy schedules. Neither lumboaortic irradiation, nor bone marrow sparing was performed. All patients received elective pelvic lymph node irradiation either up to the level of L4/L5 vertebral junction or up to the aortic bifurcation, depending on the attending physician's decision. In two cases, BT was omitted due to technical considerations, and, in one case, the patient withdrew consent. Twenty-four patients (9.6%) were excluded from CTx due to concomitant disease burden (10, 4%), blood tests (3, 1.2%), a history of Cisplatin-related hypersensitivity (1, 0.4%), advanced age and low performance status (7, 2.8%), or unknown causes (3, 1.2%). CTx was discontinued in five patients (2%) after the first cycle due to adverse effects (kidney failure, bradycardia, and leukopenia).

All patients had complete census-based survival data, with a median observation time of 75.8 months (IQR 67.83–76.06). At the time of analysis, 60.2% (150) of the patients were still alive. The median OS for the entire study cohort has not yet been reached.

3.2. Prognostic Value of RDW and SII

Figure 1A,B depict the cut-off values, which were determined to be 13.4% for the RDW and 986.01 for the SII.

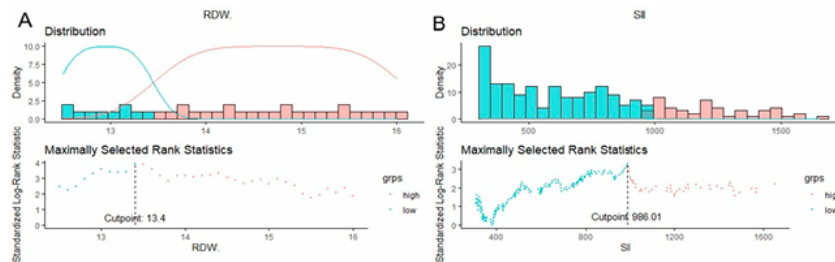


Figure 1. Cut-off point of RDW (A) and SII (B) selection using standardized log-rank statistics of 249 patients receiving definitive chemoradiation therapy for cervical cancer. Density means representation of distribution of RDW/SII; a mixture model of Gaussian distributions is fitted to the histogram of the biomarker.

Patients with a low RDW ($\leq 13.4\%$ vs. $>13.4\%$; $p = 0.001$) and low SII (≤ 986.01 vs. >986.01 ; $p = 0.002$) had a significantly higher OS. Figure 2A depicts that the median OS for patients with RDW $> 13.4\%$ being 65.8 months, while it was not reached for those with RDW $\leq 13.4\%$. Similarly, the median OS for patients with an SII > 986.01 was 65.8 months, whereas the median OS for patients with an SII ≤ 986.01 was not reached (Figure 2B).

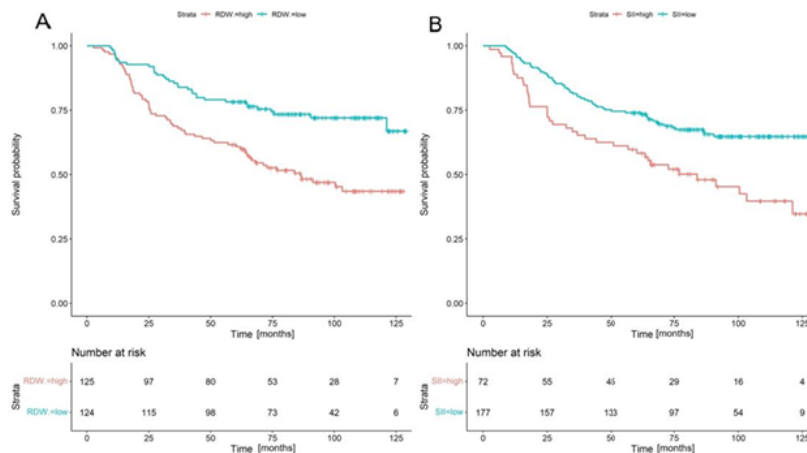


Figure 2. Overall survival curves for RDW (A) and SII (B) with risk stratification of 249 patients treated with definitive chemoradiation therapy for cervical cancer.

Table 2 displays the results of the univariate and multivariable Cox regression analyses. If multiple interdependent variables were statistically significant (i.e., NLR, PLR, and SII), only the most statistically significant variables were included in the multivariable analysis (SII instead of NLR and PLR, and FIGO stage instead of TNM stage). In the multivariable

model, RDW > 13.4 (HR = 2.04, 95% CI 1.32–3.16, $p = 0.001$) and ECOG status = 2 (HR = 4.55, 95% CI 1.61–12.85, $p = 0.023$) remained as independent prognostic factors for survival.

Table 2. Cox proportional hazards regression analysis for overall survival in 249 patients receiving definitive chemoradiation therapy due to cervical cancer.

Variable	Univariate Analysis		Multivariable Analysis	
	Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i> -Value	Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i> -Value
Age [years]	0.99 (0.973–1.008)	0.270	0.997 (0.978–1.016)	0.607
Histopathology (SCC vs. adenocarcinoma)	0.953 (0.388–2.344)	0.917	1.14 (0.46–2.84)	0.897
Positive nodal status	1.514 (1.018–2.251)	0.041	1.26 (0.82–1.92)	0.361
ECOG status (1 vs. 0)	0.95 (0.58–1.57)	0.852	0.91 (0.55–1.50)	0.781
ECOG status (2 vs. 0)	4.25 (1.54–11.71)	0.005	4.55 (1.61–12.85)	0.023
FIGO stage (III and IV vs. I and II)	2.184 (1.059–4.505)	0.034	1.68 (0.78–3.63)	0.177
TNM stage (III and IV vs. I and II)	1.589 (0.969–2.541)	0.067		
RBC [$10^6/\mu\text{L}$]	0.666 (0.43–1.031)	0.069		
RDW	1.183 (1.082–1.294)	<0.001	2.04 (1.32–3.16)	0.001
HGB [g/dL]	0.866 (0.77–0.975)	0.017	0.89 (0.78–1.02)	0.909
WBC [$10^3/\mu\text{L}$]	1.112 (1.05–1.179)	<0.001		
NEU [$10^3/\mu\text{L}$]	1.138 (1.063–1.219)	<0.001		
LYMPH [$10^3/\mu\text{L}$]	1.08 (0.802–1.454)	0.611		
PLT [$10^3/\mu\text{L}$]	1.002 (1–1.004)	0.107		
NLR	1.243 (1.082–1.428)	0.002		
PLR	1.002 (0.999–1.004)	0.199		
SII	1 (1–1.001)	0.001	1.42 (0.89–2.25)	0.138

In the multivariate analysis, the RDW and SII were considered as dichotomous variables with cut-off values of 13.4% and 986.01, respectively. For the variables remaining in the multivariate model, hazard ratios with a 95% CI were reported. Abbreviations: CI—confidence interval, HR—hazard ratio, SCC—squamous cell carcinoma, ECOG—Eastern Cooperative Oncology Group, RDW—red cell distribution width, NLR—neutrophil to lymphocyte ratio, PLR—platelet to lymphocyte ratio, SII—systemic immune-inflammation index, RBC—absolute red blood cell count, HGB—haemoglobin concentration, WBC—absolute white blood cell count, LYMPH—absolute lymphocyte count, NEU—absolute neutrophil count, PLT—absolute platelet count.

The Akaike Information Criterion decreased from 1028.25 to 1018.15 when blood test indices were incorporated into the clinical model, indicating a better fit of the model.

Potential clinically significant correlations were performed between the RDW and SII, and the FIGO stage and ECOG performance status. The SII was significantly correlated with the FIGO stage (Spearman's $R = 0.32$, $p < 0.001$) in contrast to the RDW ($p = 0.094$). No correlations were found between the SII ($p = 0.078$) nor the RDW ($p = 0.966$) or ECOG performance status.

4. Discussion

Despite a growing body of evidence, pre-treatment blood parameters are rarely incorporated into the assessment of a patient's prognosis. Several indices, including the eosinophil/lymphocyte ratio (ELR) [24], NLR, PLR, thrombocyte-to-lymphocyte ratio (TLR), C-reactive protein/albumin ratio (CAR) [25], or SII [13,24,26], have been proposed in

the literature. Given that the expected survival rate for patients who are CRT-treated ranges between 15% and 95% [5], enhancements to the pre-treatment evaluation are essential. Adding blood test indices to the clinical model enhances the prognostic value, and the RDW could be used to improve the accuracy prognosis assessment of patients with cervical cancer treated using CRT.

Although this is a retrospective study, the number of patients included is relatively high, with a long duration of follow-up; moreover, the majority of control visits were conducted in accordance with institutional protocols, thereby reducing bias. In addition to histopathological diagnoses, diagnostic imaging and treatment options were also available. Uniquely, the stage of disease was re-assessed in accordance with FIGO 2018 [4] and AJCC 8th Edition guidelines [23]. Importantly, we were able to obtain comprehensive survival data, and each patient's FU exceeded 5 years. Our study group was also relatively non-heterogeneous as each patient was evaluated for definitive CRT, whereas numerous treatment modalities were used in the other study groups [24,27,28].

Holub et al. [24] conducted a study with 151 (FIGO stage IA–IVB) patients, of whom only 85 (60.7%) underwent CRT with subsequent BT. SII ≥ 1000 was only associated with poorer survival in the univariate Cox regression analysis that also accounted for NLR, PLR, neutrophils, FIGO stage III–IV, bulky tumour, ELR, eosinophils, and age. Only ELR remained as an independent survival prognostic factor following the multivariable analysis of blood test indices.

Huang et al. [13] analysed 458 patients with FIGO IA–IIA stage cervical cancer. Patients were divided into a high-SII group (SII > 475) and a low-SII group (SII ≤ 475). The high SII > 475 was associated with significantly worse survival in univariate (HR = 2.46, 95% CI 1.52–3.96, $p < 0.001$) and multivariable models (HR = 2.53, 95% CI 1.32–4.83, $p = 0.005$), and 5-year OS in the high-SII group was significantly shorter than in the low-SII group ($p < 0.001$).

Liu et al. [26] sought to determine SII's capacity to predict patient responses to chemotherapy and long-term prognosis in 210 patients with cervical squamous cell carcinoma (CSCC) in FIGO stages IB2–IIB who underwent platinum-based neoadjuvant chemotherapy before surgery. The optimal SII cut-off values for a complete pathological response (pCR) and survival were calculated to be 568.7051 and 600.5683, respectively. A high SII was significantly associated with a decreased pCR, PFS (progression-free survival), and OS.

Ferioli et al. [29] presented the results of the ESTHER study. The aim of their research was to correlate the prognostic impact in LACCs of different pre-treatment nutritional and systemic inflammation indices, such as SII, on the following clinical endpoints: local control (LC), distant metastasis free survival (DMFS), DFS, and OS. Interestingly, the study group was quite similar to ours—173 cases were included and patients diagnosed with primary localised cervical cancer were treated with CRT, including EBRT and BT, with concurrent Cisplatin administered weekly. LACCs were retrospectively classified according to the 2018 FIGO staging system. According to the results, the SII was an independent prognostic factor in multivariable analysis for DFS ($p < 0.01$), but not for OS.

Guo et al. [30] conducted an analysis including 196 LACC patients treated with concurrent CRT (Paclitaxel and Cisplatin), and the authors took into account the prognostic value of body composition and systemic inflammatory markers, which is also an SII. Among the other factors, this marker was significantly associated with OS ($p = 0.004$) in a multivariable model, with a cut-off value of ≥ 1377.37 .

In the majority of studies [27,28,31], there was no association between the RDW and survival in patients with cervical cancer. RDW $> 14.66\%$ was independently associated with a shorter PFS and OS only in one cohort study, which involved 440 patients with FIGO stage I–III cervical cancer treated with radical radiotherapy [32].

The numerous RDW (or SII) cut-off values reported by the authors do not facilitate the selection of a single value for clinical application. In addition to considering the comorbidities and ethnicity of patients, multicentre prospective external validation appears to be a viable solution.

There are several limitations to our study. The data were collected retrospectively, and the results are susceptible to associated biases. The majority of cases lacked comprehensive information regarding comorbidities, smoking behaviours, reproductive history, and a detailed histopathological report. In addition, it was impossible to account for the variety of EBRT and BT fractionation schemes used to treat the patients. Nevertheless, we believe that our findings contribute to the existing body of evidence.

5. Conclusions

A high RDW is associated with worse prognosis in patients with cervical cancer treated with chemoradiotherapy. It is a cheap and widely available index, which could be used to improve the accuracy of pre-treatment prognostic assessments to allow for treatment intensification in patients at high risk of failure. On the contrary, we did not find a significant association between the SII and survival. Prospective trials are necessary to verify the value of the RDW in improving decision making for patients with cervical cancer.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers16081542/s1>, Table S1. The irradiation schemes of external beam radiotherapy (EBRT) used in the treatment of 249 patients receiving definitive chemoradiation therapy for cervical cancer. Table S2. The irradiation schemes of brachytherapy (BT) used in the treatment of 246 patients receiving definitive chemoradiation therapy for cervical cancer.

Author Contributions: Conceptualization, E.S. and M.M.; data curation, E.S. and K.G.; investigation, E.S., K.G., K.R.-Z., J.R.-S. and M.S.; methodology, E.S. and M.M.; project administration, E.S. and M.M.; software, E.S., Z.N. and M.M.; supervision, R.T. and M.M.; visualization, E.S. and Z.N.; writing—original draft preparation, E.S., K.G. and M.M.; writing—review and editing, Z.N., M.S., R.T., M.M., K.R.-Z. and J.R.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and was approved by the Bioethical Committee of Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice, Poland (approval no. KB/430-81/21, 29 June 2021).

Informed Consent Statement: All patients were treated according to the protocol approved by the institutional board and signed an informed consent form for the treatment. Patient consent was waived for this analysis due to the retrospective character of this study.

Data Availability Statement: Anonymized data are only available upon request due to privacy and ethical restrictions.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Yu, Y.; Anwar, M.; Chung, H.T. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2018; ISBN 9783319626420.
2. Wojciechowska, U.; Didkowska, J. Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2018. *Kraj. Rejestr. Nowotworów* **2020**, *3–4*, 31–63.
3. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* **2018**, *68*, 394–424. [[CrossRef](#)]
4. Bhatla, N.; Aoki, D.; Sharma, D.N.; Sankaranarayanan, R. Cancer of the Cervix Uteri. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2018**, *143* (Suppl. S2), 22–36. [[CrossRef](#)]
5. Bogart, J.A.; Mehta, M.P.; Ng, A.K.; Recht, A.; Tinkle, C.L.; Member, A.; Viswanathan, A.N. *Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology*, 5th ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020; ISBN 9780323672467.
6. Salvagno, G.L.; Sanchis-Gomar, F.; Picanza, A.; Lippi, G. Red Blood Cell Distribution Width: A Simple Parameter with Multiple Clinical Applications. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **2015**, *52*, 86–105. [[CrossRef](#)]

7. Hu, L.; Li, M.; Ding, Y.; Pu, L.; Liu, J.; Xie, J.; Cabanero, M.; Li, J.; Xiang, R.; Xiong, S. Prognostic Value of RDW in Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget* **2017**, *8*, 16027–16035. [\[CrossRef\]](#)
8. Xanthopoulos, A.; Giamouzis, G.; Dimos, A.; Skoularigki, E.; Starling, R.C.; Skoularigis, J.; Triposkiadis, F. Red Blood Cell Distribution Width in Heart Failure: Pathophysiology, Prognostic Role, Controversies and Dilemmas. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 1951. [\[CrossRef\]](#)
9. Jain, V.; Nath, P.; Satpathy, S.K.; Panda, B.; Patro, S. Comparing Prognostic Scores and Inflammatory Markers in Predicting the Severity and Mortality of Acute Pancreatitis. *Cureus* **2023**, *15*, 1–9. [\[CrossRef\]](#)
10. Wu, H.; Liao, B.; Cao, T.; Ji, T.; Huang, J.; Ma, K. Diagnostic Value of RDW for the Prediction of Mortality in Adult Sepsis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 997853. [\[CrossRef\]](#)
11. Chen, J.H.; Zhai, E.T.; Yuan, Y.J.; Wu, K.M.; Xu, J.B.; Peng, J.J.; Chen, C.Q.; He, Y.L.; Cai, S.R. Systemic Immune-Inflammation Index for Predicting Prognosis of Colorectal Cancer. *World J. Gastroenterol.* **2017**, *23*, 6261–6272. [\[CrossRef\]](#)
12. Huang, Y.; Gao, Y.; Wu, Y.; Lin, H. Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Urologic Cancers: A Meta-Analysis. *Cancer Cell Int.* **2020**, *20*, 499. [\[CrossRef\]](#)
13. Huang, H.; Liu, Q.; Zhu, L.; Zhang, Y.; Lu, X.; Wu, Y.; Liu, L. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 3284. [\[CrossRef\]](#)
14. Bartl, T.; Bekos, C.; Postl, M.; Alexander, R.; Polterauer, S.; Stefanie, A.; Richard, S. The Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Is an Independent Prognostic Parameter of Survival in Patients with Invasive Vulvar Cancer. *J. Gynecol. Oncol.* **2021**, *32*, 1–10.e1. [\[CrossRef\]](#)
15. Mleko, M.; Pitynski, K.; Pluta, E.; Czerw, A.; Sygit, K.; Karakiewicz, B.; Banas, T. Role of Systemic Inflammatory Reaction in Female Genital Organ Malignancies—State of the Art. *Cancer Manag. Res.* **2021**, *13*, 5491–5508. [\[CrossRef\]](#)
16. Ge, W.; Xie, J.; Chang, L. Elevated Red Blood Cell Distribution Width Predicts Poor Prognosis in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Manag. Res.* **2018**, *10*, 3611–3618. [\[CrossRef\]](#)
17. Hsueh, C.Y.; Lau, H.C.; Li, S.; Tao, L.; Zhang, M.; Gong, H.; Zhou, L. Pretreatment Level of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Indicator for Survival in a Large Cohort Study of Male Laryngeal Squamous Carcinoma. *Front. Oncol.* **2019**, *9*, 271. [\[CrossRef\]](#)
18. Lu, Z.; Yan, W.; Liang, J.; Yu, M.; Liu, J.; Hao, J.; Wan, Q.; Liu, J.; Luo, C.; Chen, Y. Nomogram Based on Systemic Immune-Inflammation Index to Predict Survival of Tongue Cancer Patients Who Underwent Cervical Dissection. *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 341. [\[CrossRef\]](#)
19. Kara, M.; Uysal, S.; Altınışık, U.; Cevizci, S.; Güçlü, O.; Dereköy, F.S. The Pre-Treatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Red Cell Distribution Width Predict Prognosis in Patients with Laryngeal Carcinoma. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* **2017**, *274*, 535–542. [\[CrossRef\]](#)
20. Herrera, I.; Bento, L.; Del Campo, R.; Sas, A.; Ramos, R.; Ibarra, J.; Mestre, F.; Alemany, R.; Bargay, J.; Sampol, A.; et al. Prognostic Role of the Red Blood Cell Distribution Width (RDW) in Hodgkin Lymphoma. *Cancers* **2020**, *12*, 3262. [\[CrossRef\]](#)
21. Wang, D.P.; Kang, K.; Lin, Q.; Hai, J. Prognostic Significance of Preoperative Systemic Cellular Inflammatory Markers in Gliomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Transl. Sci.* **2020**, *13*, 179–188. [\[CrossRef\]](#)
22. Greten, F.R.; Grivennikov, S.I.; Therapy, E.; Program, C.; Chase, F. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms and Consequences. *Immunity* **2020**, *51*, 27–41. [\[CrossRef\]](#)
23. American Joint Committee on Cancer. Cervix Uteri. In *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed.; Springer: New York, NY, USA, 2017; pp. 649–659.
24. Holub, K.; Biete, A. Impact of Systemic Inflammation Biomarkers on the Survival Outcomes of Cervical Cancer Patients. *Clin. Transl. Oncol.* **2019**, *21*, 836–844. [\[CrossRef\]](#)
25. Han, X.; Liu, S.; Yang, G.; Hosseinfard, H.; Imani, S.; Yang, L.; Maghsoudloo, M.; Fu, S.Z.; Wen, Q.L.; Liu, Q. Prognostic Value of Systemic Hemato-Immunological Indices in Uterine Cervical Cancer: A Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression of Observational Studies. *Gynecol. Oncol.* **2021**, *160*, 351–360. [\[CrossRef\]](#)
26. Liu, P.; Jiang, Y.; Zheng, X.; Pan, B.; Xiang, H.; Zheng, M. Pretreatment Systemic Immune-Inflammation Index Can Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer at Stages IB2–IIB. *Pathol. Oncol. Res.* **2022**, *28*, 294. [\[CrossRef\]](#)
27. Wang, L.; Jia, J.; Lin, L.; Guo, J.; Ye, X.; Zheng, X.; Chen, Y. Predictive Value of Hematological Markers of Systemic Inflammation for Managing Cervical Cancer. *Oncotarget* **2017**, *8*, 44824–44832. [\[CrossRef\]](#)
28. de Lima, P.S.V.; Mantoani, P.T.S.; Murta, E.F.C.; Nomellini, R.S. Laboratory Parameters as Predictors of Prognosis in Uterine Cervical Neoplasia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2021**, *256*, 391–396. [\[CrossRef\]](#)
29. Ferioli, M.; Benini, A.; Malizia, C.; Forlani, L.; Medici, F.; Laghi, V.; Ma, J.; Galuppi, A.; Cilla, S.; Buwenge, M.; et al. Classical Prognostic Factors Predict Prognosis Better than Inflammatory Indices in Locally Advanced Cervical Cancer: Results of a Comprehensive Observational Study Including Tumor-, Patient-, and Treatment-Related Data (ESTHER Study). *J. Pers. Med.* **2023**, *13*, 1229. [\[CrossRef\]](#)
30. Guo, H.; Feng, S.; Li, Z.; Yin, Y.; Lin, X.; Yuan, L.; Sheng, X.; Li, D. Prognostic Value of Body Composition and Systemic Inflammatory Markers in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer Following Chemoradiotherapy. *J. Inflamm. Res.* **2023**, *16*, 5145–5156. [\[CrossRef\]](#)

31. Zheng, R.; Huang, X.; Jin, C.; Zhuang, X.; Ye, L.; Zheng, F.; Lin, F. Preoperative Platelet Count Improves the Prognostic Prediction of the FIGO Staging System for Operable Cervical Cancer Patients. *Clin. Chim. Acta* **2017**, *473*, 198–203. [[CrossRef](#)]
32. Li, Y.; Li, Z.; Zhang, G. Clinical Utility of Red Blood Cell Distribution Width for the Diagnosis and Prognosis of Cervical Cancer. *Int. J. Gen. Med.* **2022**, *15*, 2597–2606. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

13. Uchwała Komisji Bioetycznej

KOMISJA BIOETYCZNA
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-102 Gliwice
tel. 48-32-278 98-24 tel./fax. 48-32-231-35-12

UCHWAŁA KOMISJI BIOETYCZNEJ
NUMER KB/430- 81/21

Na podstawie § 2.ust.2 rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 199 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. z 1999 r Nr 47), art. 29, ust 2, ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty(Dz.U.2017 poz. 125 z późn. zm, poz.480), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 października 2018 r (poz. 1994), Zarządzenia Dyrektora NIO PIB nr 56/2020 z dnia 10 czerwca 2020 roku i Regulaminu działania komisji

Pan
Dr n.med. Marcin Miszczyk
III Klinika Radioterapii i Chemioterapii
w miejsu

Komisja Bioetyczna przy Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowym Instytucie Badawczym Oddział w Gliwicach na posiedzeniu w dniu 22.06.21.r. zapoznała się z wnioskiem pt : „ *Retrospektywna analiza wartości prognostycznej parametrów radiologicznych obrazowania [18F] –FDG PET, u pacjentek leczonych radykalną radio-chemioterapią z powodu zaawansowanego raka szyjki macicy w Gliwickim oddziale NIO-PIB, w latach 2006-2016*”

Do Komisji wpłynęły:

- Wniosek do Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowym Instytucie Badawczym Oddział w Gliwicach (zał.1 do Regulaminu Pracy Komisji Bioetycznej)
- Opis projektu i uzasadnienie co do jego celowości i wykonalności
- Recenzja lek. Hanna Grzbiela

Po dyskusji i głosowaniu Komisja postanowiła zaakceptować wyżej wymienione dokumenty i wyraziła zgodę na przeprowadzenie eksperymentu medycznego.

Z poważaniem

Gliwice, dn. 29.06.21 r

PRZEWODNICZĄCA
Komisji Bioetycznej
prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński