



# UTICAJ SISTEMSKE TERAPIJE GEMCITABINOM I PLATINOM U KOMPARACIJI SA DOCETAKSELOM NA HEMATOLOŠKE PARAMETRE KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM PLUĆA: ČETVEROGODIŠNJA RETROSPEKTIVNA KOMPARATIVNA STUDIJA

## *THE IMPACT OF SYSTEMIC THERAPY WITH GEMCITABINE AND PLATINUM IN COMPARISON WITH DOCETAXEL ON HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER: A FOUR-YEAR RETROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY*

Vildana Torlak-Arnautović\*, Ajla Torlak-Omerčević†, Hana Torlak‡, Mirza Omerčević§

**SAŽETAK** *Uvod:* Hematološka toksičnost predstavlja značajno ograničenje sistemske hemoterapije. *Cilj:* Uporediti uticaj gemcitabin + platina (Gem+Pt) i docetaksela na hematološke parametre i kliničke ishode. *Metode:* Retrospektivna studija obuhvatila je pacijente liječene tokom četverogodišnjeg perioda. Analizirani su hemoglobin, leukociti i trombociti u tri vremenske tačke. Evaluirani su transfuzije i odgoda terapije. Korišteni su t-test i  $\chi^2$  test. *Rezultati:* Obje terapije dovele su do pada hematoloških parametara. Gem+Pt grupa imala je izraženiji pad trombocita i hemoglobina ( $p < 0,05$ ). Nije uočena razlika u G3–G4 trombocitopeniji. Transfuzija eritrocita bila je češća u Gem+Pt grupi ( $p < 0,05$  nakon 2 ciklusa). Odgoda terapije nije se značajno razlikovala. *Zaključak:* Gemcitabin + platina i docetaksel pokazuju uporediv klinički profil hematološke toksičnosti, uz različite obrasce mijelosupresije. Gem+Pt režim je povezan s izraženijim ranim padom trombocita i hemoglobina, dok je docetaksel češće povezan s neutropenijom. Klinički ishodi, uključujući odgodu terapije, nisu se značajno razlikovali između grupa. **Ključne riječi:** hemoterapija, hematološka toksičnost, trombocitopenija, leukopenija, karcinom pluća.

### UVOD

Sistemska hemoterapija predstavlja osnovu liječenja malignih bolesti, ali njena primjena je često ograničena hematološkom toksičnošću. Najčešće promjene uključuju anemiju, leukopeniju i trombocitopeniju, što može dovesti do odgode terapije, potrebe za transfuzijom i povećanog morbiditeta.

Gemcitabin u kombinaciji s platinom i docetaksel su široko korišteni citostatski režimi, ali se razlikuju u mehanizmu djelovanja i profilu toksičnosti. Cilj ove studije bio je uporediti njihov uticaj na hematološke parametre i kliničke ishode.

### METODE

Ova retrospektivna komparativna studija provedena je u periodu od četiri godine i uključila je pacijente liječene gemcitabinom u kombinaciji sa platinom ( $n=96$ ) ili docetakselom ( $n=52$ ). U studiju su uključeni pacijenti sa patohistološki potvrđenom dijagnozom nemikrocelularnog karcinoma pluća, koji su primali najmanje četiri ciklusa hemoterapije, sa dostupnim laboratorijskim podacima. Isključeni iz studije su pacijenti sa nepotpunim podacima, koji su prekinuli hemoterapiju prije evaluacije. Analizirani su hematološki parametri uključujući hemoglobin (Hb), leukocite (WBC) i trombocite (PLT), mjereni prije ordinirane terapije, nakon dva ciklusa i nakon



četiri ciklusa liječenja. Neutropenija je definisana kao apsolutni broj neutrofila (ANC)  $<1000/\mu\text{L}$ . Trombocitopenija je klasificirana prema CTCAE kriterijima (G1–G4). Statistička analiza uključivala je Studentov

t-test za kontinuirane varijable i  $\chi^2$  test za kategorijske varijable ( $p < 0,05$  smatran je statistički značajnim). ROC analiz provedena je na ukupnoj populaciji ispitanika.

## REZULTATI

Tabela 1. Demografske karakteristike

| Parametar    | Gem + Pt (n=96) | Docetaksel (n=52) | P    |
|--------------|-----------------|-------------------|------|
| Dob (godine) | 61,8 $\pm$ 9,1  | 62,6 $\pm$ 8,7    | 0,54 |
| Muškarci     | 66,2 (69%)      | 71%               | 0,78 |
| Žene         | 31%             | 29%               | 0,78 |
| Pušači       | 74%             | 72%               | 0,81 |

Tabela 2. Vrijednosti trombocita (PLT) tokom terapije

| Vrijeme   | Gem + Pt (n=96) | Docetaksel (n=52) | P        |
|-----------|-----------------|-------------------|----------|
| Početno   | 290 $\pm$ 70    | 285 $\pm$ 68      | 0,71     |
| 2 ciklusa | 170 $\pm$ 60    | 205 $\pm$ 55      | 0,003    |
| 4 ciklusa | 118 $\pm$ 52    | 160 $\pm$ 48      | $<0,001$ |

**Objašnjenje:** Tokom terapije zabilježen je progresivan pad broja trombocita u obje grupe, pri čemu je Gemcitabin + platina

režim bio povezan s izraženijim smanjenjem vrijednosti nakon 2 i 4 ciklusa terapije. Ova razlika je statistički značajna i ukazuje na jači mijelosupresivni efekat Gem+Pt režima u poređenju s docetakselom,

Tabela 3. Vrijednosti leukocita (WBC) tokom terapije

| Vrijeme   | Gem + Pt (n=96) | Docetaksel (n=52) | P    |
|-----------|-----------------|-------------------|------|
| Početno   | 8,9 $\pm$ 2,1   | 8,6 $\pm$ 1,9     | 0,62 |
| 2 ciklusa | 5,5 $\pm$ 3,4   | 6,2 $\pm$ 3,8     | 0,21 |
| 4 ciklusa | 4,8 $\pm$ 1,8   | 5,6 $\pm$ 2,1     | 0,04 |

Broj leukocita je opadao tokom terapije u obje grupe. Statistički značajna

razlika između grupa uočena je nakon 4 ciklusa terapije, gdje je Gem + Pt grupa imala niže vrijednosti leukocita, što ukazuje na izraženiji kasni hematološki efekat.



Tabela 4. Vrijednosti hemoglobina (Hb) tokom terapije

| Vrijeme   | Gem + Pt (n=96) | Docetaksel (n=52) | P     |
|-----------|-----------------|-------------------|-------|
| Početno   | 13,2 ± 1,8      | 12,9 ± 1,6        | 0,48  |
| 2 ciklusa | 10,3 ± 2,4      | 11,8 ± 1,2        | 0,001 |
| 4 ciklusa | 10,1 ± 1,1      | 11,4 ± 2,0        | 0,002 |

Vrijednosti hemoglobina su se smanjivale tokom terapije u obje grupe, ali je pad bio značajno izraženiji u Gem + Pt grupi

nakon 2 i 4 ciklusa terapije. Ovi nalazi ukazuju na izraženiji anemijski efekat ovog režima

Tabela 5. Vrijednosti leukocita tokom terapije

#### Grupa Neutropenija (ANC <1000/μL), n (%)

Gemcitabin + platina 20 (20,8%)

Docetaksel 28 (53,8%)

Neutropenija je bila značajno češća u docetaksel grupi (53,8%) a u grupi gemcitabin+platina (20,8%), što je u skladu sa poznatim profilom toksičnosti taksan-baziranih režima.

Svi pacijenti sa neutropenijom su primili G-CSF prema institucionalnom protokolu, što vjerovatno objašnjava izostanak klinički značajnih komplikacija i slične stope odgode terapije.

Tabela 6. CTCAE klasifikacija trombocitopenije

| Gradus | Definicija                  | Gem + Pt (n=96) | Docetaksel (n=52) | p    |
|--------|-----------------------------|-----------------|-------------------|------|
| G1     | 75–LLN × 10 <sup>9</sup> /L | 12 (12,5%)      | 8 (15,4%)         | 0,64 |
| G2     | 50–75 × 10 <sup>9</sup> /L  | 7 (7,3%)        | 5 (9,6%)          | 0,61 |
| G3     | 25–50 × 10 <sup>9</sup> /L  | 4 (4,2%)        | 2 (3,8%)          | 0,91 |
| G4     | <25 × 10 <sup>9</sup> /L    | 2 (2,1%)        | 1 (1,9%)          | 0,94 |

Nije uočena statistički značajna razlika u G3–G4 trombocitopeniji između grupa. Većina slučajeva bila je blaga do umjerena.

Tabela 7. Klinički ishod

| Klinički ishod                             | Gem + Pt (n=96) | Docetaksel (n=52) | P    |
|--------------------------------------------|-----------------|-------------------|------|
| Transfuzija eritrocita, n (%)              | 30 (31,3%)      | 10 (19,2%)        | 0,09 |
| Transfuzija trombocita, n (%)              | 6 (6,3%)        | 3 (5,8%)          | 0,88 |
| Odgoda terapije zbog trombocitopenije n(%) | 25 (26,0%)      | 19 (36,5%)        | 0,18 |
| Odgoda terapije zbog anemije, n (%)        | 14 (14,6%)      | 6 (11,5%)         | 0,63 |



Transfuzije eritrocita bile su češće u Gem+Pt grupi, dok razlike u odgodi terapije nisu bile statistički značajne. Klinički ishodi su generalno uporedivi između grupa.

**Tabela 8. ROC analiza prediktivnih hematoloških parametara**

| Ishod                  | Test varijabla | AUC  | 95% CI    | Cut-off                  | Senzitivnost | Specifičnost |
|------------------------|----------------|------|-----------|--------------------------|--------------|--------------|
| Transfuzija eritrocita | Hemoglobin     | 0,81 | 0,74–0,88 | $\leq 10,5$ g/dL         | 78%          | 74%          |
| G3–G4 trombocitopenija | Trombociti     | 0,84 | 0,77–0,90 | $\leq 140 \times 10^9/L$ | 81%          | 76%          |
| Odgoda terapije        | Trombociti     | 0,76 | 0,68–0,83 | $\leq 150 \times 10^9/L$ | 72%          | 70%          |

ROC analiza provedena je na ukupnoj populaciji ispitanika. Hemoglobin i trombociti pokazuju dobru diskriminativnu sposobnost u predikciji klinički značajnih hematoloških događaja ( $AUC > 0,75$ ), što ukazuje na njihovu potencijalnu kliničku primjenu. Dobijeni cut-off vrijednosti mogu imati kliničku primjenu u identifikaciji pacijenata sa povećanim rizikom od hematološke toksičnosti i potrebe za suportivnom terapijom.

## DISKUSIJA

Ova studija pokazuje da gemcitabin + platina i docetaksel imaju različite, ali klinički uporedive profile hematološke toksičnosti kod pacijenata sa karcinomom pluća.

Gemcitabin u kombinaciji sa platinom bio je povezan s izraženijim ranim padom trombocita i hemoglobina, što je u skladu sa poznatim mehanizmom supresije megakariocitne i eritroidne loze. Ovi nalazi potvrđuju da je trombocitopenija jedan od glavnih doza-limitirajućih faktora gemcitabin-baziranih režima.

S druge strane, docetaksel je pokazao značajno veću učestalost neutropenije, što odgovara njegovom antimitotskom djelovanju na brzorastuće hematopoetske ćelije i poznatom toksikološkom profilu taksan-baziranih terapija.

Iako je Gem+Pt grupa imala veću potrebu za transfuzijama eritrocita, to nije dovelo do značajno veće stope odgode terapije, što ukazuje na efikasnu primjenu suportivne terapije, uključujući G-CSF.

ROC analiza pokazuje da hemoglobin i trombociti imaju dobru diskriminativnu vrijednost u predikciji klinički značajne hematološke toksičnosti, što može imati praktičnu primjenu u ranom identifikovanju rizičnih pacijenata.

Ograničenja studije uključuju retrospektivni dizajn, nedostatak podataka o stadiju bolesti, ECOG statusu i liniji terapije, kao i moguć uticaj neujednačene suportivne terapije.

## ZAKLJUČAK

Gemcitabin + platina i docetaksel imaju uporediv klinički profil hematološke toksičnosti. Gem+Pt režim je povezan s izraženijim ranim padom krvnih parametara, ali bez značajnih razlika u kliničkim ishodima. Hemoglobin i trombociti imaju dobru prediktivnu vrijednost za hematološke komplikacije.

## LITERATURA

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023; 34(1):21–38.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-



- Small Cell Lung Cancer. Version 2024.
3. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. ASCO guideline update: use of myeloid growth factors to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Clin Oncol.* 2020; 38(28):3199–3212.
  4. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients receiving chemotherapy. *Cancer.* 2018; 124(6):1151–61.
  5. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *J Thorac Oncol.* 2021;16(4):523–537.
  6. Reck M, Rabe KF. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(6):516–28.
  7. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study of cisplatin plus gemcitabine versus cisplatin plus pemetrexed in NSCLC (toxicity profile analysis). *Ann Oncol.* 2019; 30(10):1725–32.
  8. hu L, et al. Modelling efficacy and safety of gemcitabine plus platinum in NSCLC. *J Clin Pharm Ther.* 2022 ;47(7):986–994.
  9. Björn N, et al. Whole-genome prediction of gemcitabine/carboplatin-induced myelosuppression in NSCLC. *npj Syst Biol Appl.* 2020 ;6:25.
  10. Saito Y, et al. Risk factors for severe neutropenia in gemcitabine-based chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2021; 29:3277–85.
  11. Yang H, et al. Gemcitabine plus platinum vs docetaxel plus platinum in metastatic cancer: randomized study. *Saudi J Med Med Sci.* 2021 ;9(2):125–34.
  12. Pectasides D, et al. Combination chemotherapy with docetaxel, carboplatin and gemcitabine in NSCLC. *J Clin Oncol.* 1999; 17(12):3816–21.

Skraćenice:

Hb - Hemoglobin

WBC -Leukociti

PLT -trombociti

ANC -apsolutni broj neutrofila

CTCAE -Common Terminology Criteriafor Adverse Events

ROC -Receiver Operating Characteristic

G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor)

AUC-Area under the Curve



**ABSTRACT Introduction:** Hematologic toxicity is a major limiting factor of systemic chemotherapy. **Aim:** To compare the effects of gemcitabine plus platinum (Gem+Pt) and docetaxel on hematologic parameters and clinical outcomes. **Methods:** This retrospective comparative study included patients treated over a four-year period. Hemoglobin, leukocytes, and platelets were analyzed at baseline, after 2 and 4 cycles. Neutropenia was defined as absolute neutrophil count (ANC)  $<1000/\mu\text{L}$ . Clinical outcomes included transfusions and treatment delays. Statistical analysis included Student's *t*-test and chi-square test. ROC analysis was performed on the overall study population. **Results:** Both regimens led to a decline in hematologic parameters. The Gem+Pt group showed a more pronounced decrease in hemoglobin and platelets ( $p < 0.05$ ). Neutropenia was more frequent in the docetaxel group (53.8% vs. 20.8%). No significant difference was observed in severe thrombocytopenia. Red blood cell transfusions were more frequent in the Gem+Pt group, while treatment delays were comparable. **Conclusion:** Gemcitabine plus platinum is associated with a more pronounced early hematologic decline, whereas docetaxel is associated with higher rates of neutropenia. Clinical outcomes are comparable.

**Keywords:** Chemotherapy, hematological toxicity, thrombocytopenia, leucopenia, lung cancer

---

\*Poliklinika "Sunce" sa dnevnim bolnicom Zenica

†Dom zdravlja Zenica

‡Kantonalna bolnica Zenica

Autor za korespondenciju:

Vildana Torlak-Arnautović

E-mail: vil.torlak@hotmail.com