

Patogenesis, Diagnosis, dan Penatalaksanaan Tromboemboli Vena pada kanker

ANDREE KURNIAWAN

Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan

Diterima 20 Juli 2013; Direview 31 Juli 2013; Disetujui 15 Agustus 2013

ABSTRACT

Venous thromboembolism occurs commonly amongst patient with cancer. The occurrence of venous thromboembolism has significant morbidity and mortality for cancer patients. Recents studies revealed a better understanding of clinical risk factors and biological biomarkers that explained the pathogenesis more understandable. Risk predicting model has developed to stratify the multiply risk factors of tromboembolism in cancer patient. Tromboprophylaxis with either unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin (LMWHs) has been shown to be safe and effective in high risk patients. Treatment of cancer associated tromboembolism requires long term anticoagulation with either LMWHs or oral anticoagulants.

Keywords: : cancer, venous tromboembolism

ABSTRAK

Tromboemboli vena sering terjadi pada pasien kanker. Kejadian tromboemboli vena memiliki morbiditas dan mortalitas yang bermakna pada pasien kanker. Studi terbaru menunjukkan pemahaman yang lebih baik terkait faktor risiko klinis dan biomarker biologis yang dapat menjelaskan patogenesisnya menjadi lebih mudah dimengerti. Model prediksi risiko telah dihasilkan untuk menstratifikasi faktor risiko tromboemboli vena multipel pada pasien kanker. Profilaksis terjadinya trombosis dengan *unfractionated* heparin atau *low-molecular-weight heparin* (LMWHs) telah diperlihatkan aman dan efektif pada pasien risiko tinggi. Tata laksana tromboemboli vena pada kanker memerlukan antikoagulan jangka panjang dengan LMWH atau antikoagulan oral.

Kata kunci: kanker, tromboemboli vena

PENDAHULUAN

Pada pasien dengan kanker, terjadi perubahan sistem hemostasis yang menyebabkan pasien dengan kanker lebih rentan terjadi trombosis atau perdarahan. Kejadian tromboemboli vena pada kanker banyak dilaporkan pada kanker solid. Namun, belakangan ini juga banyak dilaporkan sebagai komplikasi dari kanker hematologi. Risiko trombosis pada kanker hematologi sama dengan kanker solid. Komplikasi dari tromboemboli vena yang fatal pada kanker adalah perdarahan dan koagulasi intravaskular diseminata (KID) yang tidak terkompensasi.^{1,2}

Hubungan antara kanker dan trombosis telah dikenal sejak 1865, ketika Armand Trousseau awalnya melaporkan hubungan klinis kejadian trombosis dan kanker yang

KORESPONDENSI:

dr. Andree Kurniawan,
SpPD, Internal Medicine,
Faculty of Medicine,
University of Pelita
Harapan, Siloam
General Hospital,
Jl. Boulevard Jendral
Sudirman (near Siloam
hospital), Karawaci,
Tangerang, Banten
15811 Indonesia
Phone: +62-21-54210130
Ext: 3411
Facsimile:
+62- 21- 54210133,
Email: andree.kurniawan@
uph.edu, a125ee@yahoo.
com

belum terdiagnosis. Pada kanker lebih mudah terjadi aktivasi faktor koagulasi dengan manifestasi klinis hiperkoagulasi atau KID kronik. Hasil pemeriksaan koagulasi yang tidak normal acapkali ditemukan pada pasien kanker, bahkan tanpa adanya manifestasi trombotik yang nyata secara klinis dan atau perdarahan. Proses pembentukan fibrin dan fibrinolisis yang terlihat pada hasil pemeriksaan hemostasis tersebut acapkali seiring dengan kejadian metastasis dari kanker itu sendiri.^{1,3}

Patogenesis aktivasi koagulasi pada kanker kompleks dan multifaktorial. Pada kanker, sel tumor itu sendiri berperan untuk mengaktivasi jalur kaskade faktor pembekuan darah, terjadi pembentukan trombin dan fibrin, stimulasi trombosit, leukosit dan sel endotel yang juga berperan pada aktivasi faktor jaringan.⁴ Beberapa mekanisme tersebut akan berperan terhadap pertumbuhan dan perkembangan sel kanker, khususnya mikropartikel yang berasal dari sel kanker yang kaya akan faktor protrombotik dan proangiogenesis.⁵

Risiko terjadinya tromboemboli vena pada populasi kanker meningkat hingga 7 kali dibandingkan dengan populasi umum. Risiko ini meningkat seiring dengan perkembangan tata laksana kanker, adanya obat-obat baru kanker yang ternyata trombogenik, dan sering bermanifestasi pada populasi usia lanjut. Selain itu, banyak faktor pada pasien kanker terkait dengan pasien, jenis, dan stadium kanker yang membuat rentan terjadi trombotik.^{6,7} Komplikasi tromboemboli vena pada kanker umum terjadi dan sebagai penyebab kematian kedua pada pasien kanker. Setiap 7 pasien kanker yang meninggal di perawatan, salah satunya adalah karena emboli paru.⁸ Pada studi epidemiologi yang cukup besar didapatkan insiden tromboemboli vena sekitar 110-120 kejadian per 100 000 pasien.⁹ Dalam waktu 3 bulan terdiagnosis kanker, risiko tromboemboli tertinggi dengan rasio *odds* 54, pada periode antara 3 bulan hingga 12 bulan terdiagnosis, rasio *odds*-nya 14 dan pada periode 1-4 tahun terdiagnosis rasionya 4.¹⁰

Pencegahan dan tata laksana tromboemboli vena akan dibahas lebih fokus pada tulisan ini. Sebelumnya akan diulas manifestasi klinis, pathogenesis, serta stratifikasi risiko trombotik pada kanker, sehingga mendapat wawasan untuk pencegahan dan tata laksana kanker yang aman dan efektif.

Manifestasi Klinis Trombotik pada Kanker

Telah dikenal adanya istilah sindrom Trousseau's yang digunakan untuk memperlihatkan manifestasi tromboemboli yang terjadi pada pasien kanker. Hal ini meliputi trombotik vena dan arteri, endokarditis trombotik nonbakterial, trombotik mikroangiopati, dan penyakit vena oklusif. Trombotik vena dalam di ekstremitas bawah adalah manifestasi klinis yang paling sering diikuti oleh trombotik vena dalam pada ekstremitas atas, emboli paru, trombotik sinus serebral, dan tromboflebitis superfisial yang berpindah. Studi populasi prospektif dan retrospektif yang besar memperlihatkan insiden tromboemboli vena bervariasi dari 0,6%-7,8%.¹¹

Laporan kejadian tromboemboli arteri lebih terbatas. Pada pasien kanker, variasi gejala trombotik pada arteri telah dilaporkan dan tempat yang terkena adalah sirkulasi perifer ekstremitas atas dan bawah serta pembuluh darah serebral. Keterlibatan pembuluh darah mesentrika, ginjal, dan hati adalah lokasi yang jarang dilaporkan. Insiden tromboemboli arteri pada kanker berkisar antara 2-5%. Pada pasien yang menerima kemoterapi rawat jalan, dilaporkan insiden tromboemboli arteri yang simptomatik adalah 0,27%.¹

Endokarditis trombotik nonbakterial, khususnya, sering ditemukan pada penyakit mieloproliferatif, namun juga dapat ditemukan pada tumor solid. Manifestasi ini ditemukan pada pasien kanker yang telah meninggal dengan insiden 0,9%-1,3%. Manifestasi klinis ini merupakan hasil dari pembentukan vegetasi trombotik dan fibrin pada katup jantung.¹

Manifestasi klinis lain adalah trombotik mikroangiopati yang merupakan kelompok penyakit yang heterogen yang ditandai oleh adanya anemia hemolitik mikroangiopati, trombotikopenia pada darah tepi, dan gagal organ dengan berbagai derajat. Kelompok penyakit ini pernah dilaporkan pada kanker yang mendapat kemoterapi tertentu seperti mitomicin, gemicitabin, dan yang akhir-akhir dilaporkan pada terapi target seperti antibodi monoklonal dan inhibitor tirosin kinase.^{1,12}

Penyakit vena oklusif ditemukan pada penyakit hati yang berat yang ditandai oleh adanya obstruksi vena sentral kecil intrahepatik oleh mikrothrombi dan penumpukan fibrin dan dilaporkan pada sekitar 50%-60% pasien transplatasi sum-sum tulang. Faktor risiko terjadinya hal ini adalah kerusakan hati, obat kemoterapi dosis tinggi, radiasi daerah abdomen,

jenis kelamin wanita, dan perbedaan antigen leukosit manusia.

Selain itu, trombosis dapat merupakan tanda klinis awal dari suatu kanker yang belum terdiagnosis. Pasien dengan tromboemboli vena yang idiopatik memiliki risiko 4-7 kali terdiagnosis kanker dalam 1 tahun diketahui trombosis. Risiko terdiagnosis kanker pada kelompok ini lebih besar bila terdapat tromboemboli vena berulang dan bilateral.¹

Di sisi lain, selain manifestasi klinis trombosis, pada pasien kanker dapat ditemukan juga manifestasi perdarahan. Pada pasien kanker, gangguan perdarahan merupakan penyebab mortalitas yang penting, dapat mencapai 10% pada tumor solid dan lebih tinggi pada keganasan hematologi. Penyebab yang mendasari adanya trombositopenia, sintesis faktor koagulasi yang berkurang akibat penyakit hati kronik atau defisiensi vitamin K, antikoagulan oral, gangguan faktor koagulasi ringan yang telah ada sebelumnya, penyakit von Willebrand kongenital, erosi dinding pembuluh darah, koagulasi intravaskuler diseminata, dan yang lebih jarang gangguan faktor koagulasi herediter.¹

Patogenesis Gangguan Koagulasi pada Kanker

Ketidakseimbangan sistem koagulasi pada pasien kanker amat kompleks yang melibatkan berbagai faktor, baik faktor klinis maupun faktor biologi. Faktor risiko klinis untuk tromboemboli vena dapat dikelompokkan menjadi faktor yang terkait pasien, faktor yang terkait kanker, dan faktor risiko yang terkait terapi. Rangkuman faktor risiko tersebut dapat dilihat pada tabel 1. Usia lanjut, ras Afrikan Amerika, adanya komorbid (infeksi, penyakit ginjal, penyakit paru, obesitas, sesuai dengan indeks komorbiditas Charlson) memiliki risiko yang lebih tinggi. Lokasi primer pada tumor otak, pankreas, lambung, ginjal, ovarium, dan paru memiliki risiko yang tinggi. Pasien dengan keganasan hematologi seperti limfoma dan mieloma memiliki risiko yang tinggi pula. Risiko tromboemboli vena yang tinggi pada 3 bulan pertama setelah terdiagnosis.

Dari aspek terapi kanker akan meningkatkan risiko tromboemboli vena. Pasien kanker yang menjalani operasi memiliki risiko dua kali lebih tinggi untuk terjadinya tromboemboli vena pasca operasi dibandingkan dengan pasien bukan kanker. Risiko ini menetap lebih dari 7 minggu pasca-operasi. Perawatan meningkatkan risiko terjadinya tromboemboli vena pada kanker dengan rasio *odds*

2,34. Penggunaan kemoterapi sistemik berkaitan dengan peningkatan risiko 2-6 kali dibandingkan populasi umum. Terapi kemoterapi kelompok antiangiogenesis, khususnya thalidomid dan lenalidomid, memiliki risiko lebih tinggi bila dikombinasi dengan deksametason atau kemoterapi lain. Regimen kemoterapi yang terdapat bevacizumab meningkatkan risiko tromboemboli arteri. Hal itu juga berlaku untuk sunitinib dan sorafenib.¹³

Tabel 1: Faktor risiko klinis dan biomarker untuk trombosis terkait kanker¹³

Faktor risiko terkait pasien

Usia lanjut
Ras
Jenis kelamin
Komorbid medis
Obesitas
Riwayat trombosis sebelumnya

Faktor risiko terkait kanker

Lokasi primer
Stadium
Histologi kanker
Waktu setelah terdiagnosis kanker

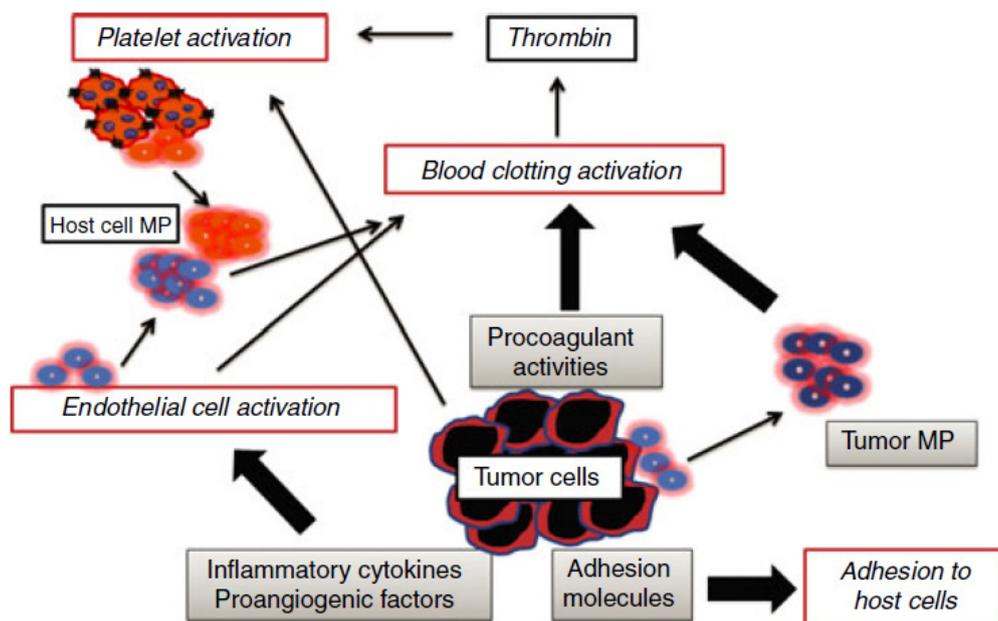
Faktor risiko terkait terapi

Kemoterapi
Antiangiogenesis
Terapi hormonal
Erythropoiesis stimulating agents
Transfusi
Akses vaskular
Radiasi
Operasi

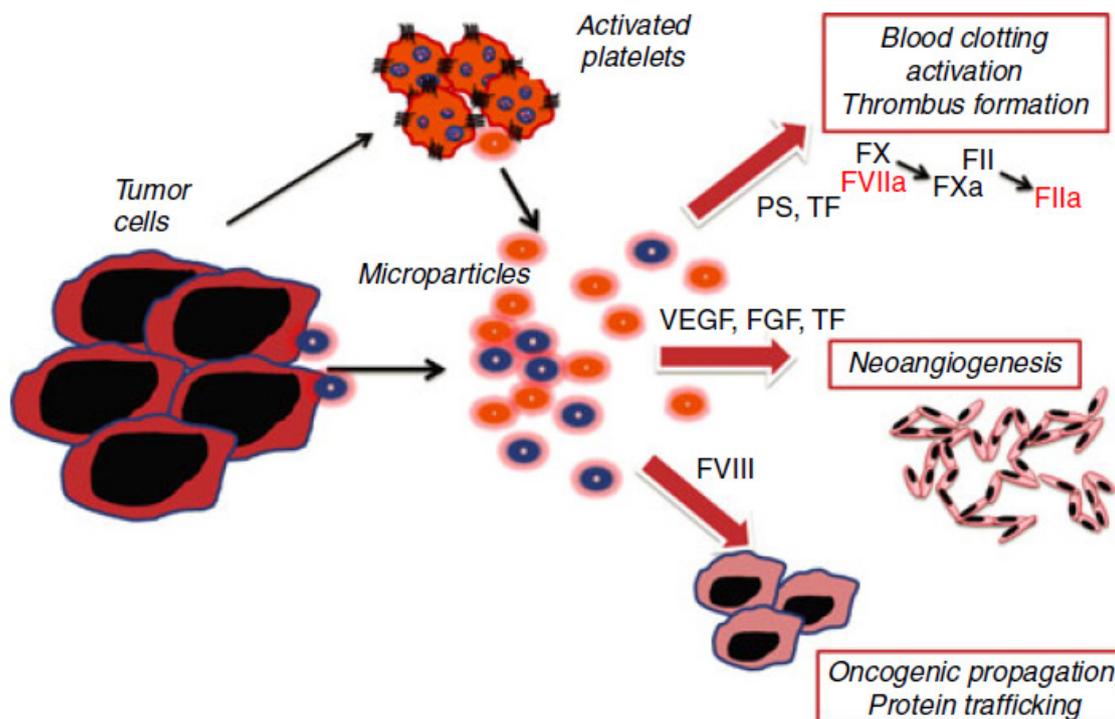
Biomarker

Hitung trombosit (> 350.000/mm³)
Hitung leukosit (> 11.000/mm³)
Hemoglobin (<10 g/dl)
D-Dimer
Faktor jaringan (ekspresi antigen, mikropartikel sirkulasi, antigen)
P selectin terlarut
Faktor VIII
Prothrombin fragmen F 1+2 (> 358 pmol)

Selain faktor klinis, jalur biologi memiliki peran yang penting pada patogenesis gangguan hemostasis pada kanker. Sel kanker dapat mengaktifkan sistem hemostasis melalui ekspresi protein prokoagulan, terpapar lipid prokoagulan, pelepasan sitokin inflamasi dan mikropartikel, serta adhesi pada sel vaskular pejamu. Faktor prokoagulan utama adalah faktor jaringan.¹⁴ Skema hubungan faktor biologi dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1: Interaksi sistem hemostasis dengan tumor.¹ Sel tumor mengaktifkan sistem hemostasis melalui berbagai jalur. Sel tumor dapat melepaskan faktor jaringan prokoagulan, prokoagulan kanker dan mikropartikel yang secara langsung mengaktifkan kaskade koagulasi. Sel tumor juga mengaktifkan sel hemostatik pejamu (sel endotel dan trombosit), dengan melepaskan faktor terlarut atau kontak adhesi dan dengan demikian meningkatkan aktivasi pembekuan darah.^{1,14}



Gambar 2: Produksi mikropartikel dan aktivitas pada kanker.¹ Sel tumor secara aktif melepaskan mikropartikel dan juga membuat trombosit menghasilkan mikropartikel. Faktor jaringan dan ekspresi fosfatidil serin pada permukaan mikropartikel yang berasal dari trombosit dan sel tumor terlibat pada aktivasi pembekuan darah dan pembentukan trombus.^{1,16}

Faktor jaringan yang dilepaskan oleh permukaan sel kanker dapat menyebabkan terjadinya keadaan hiperkoagulasi lokal maupun sistemik. Aktivitas faktor jaringan pada sel kanker dapat meningkatkan ekspresi fosfolipid anionik pada bagian luar membran sel dan sekresi heparanase. Fungsi utama heparanase adalah untuk mencerna heparan sulfat matrik ekstraseluler yang kemudian dapat menyebabkan invasi tumor dan metastasis. Di sisi lain, heparanase juga dapat berinteraksi dengan inhibitor jalur faktor jaringan (TFPI) pada permukaan sel, yang kemudian menghilangkan TFPI dari membran sel endotel dan sel tumor yang berakibat peningkatan aktivitas faktor jaringan di permukaan sel.¹⁵

Faktor jaringan dapat secara aktif dilepaskan oleh sel tumor dari membran selnya dalam bentuk mikropartikel faktor jaringan. Mikropartikel adalah vesikel membran plasma dengan ukuran diameter 0,1-1 μm yang dihasilkan oleh vesikulasi aktif oleh semua sel yang ada. Fosfolipid yang diekspresikan oleh permukaan mikropartikel memberikan tempat untuk kompleks prothrombinase, yang berperan pada kaskade koagulasi.¹⁶ Ilustrasi yang lebih jelas dapat dilihat pada gambar 2.

Sel tumor juga dapat berinteraksi dengan sistem fibrinolitik penjamu, melalui ekspresi aktivator plasminogen (uPA dan t-PA), inhibitorynya (PAI-1 dan PAI-2), dan reseptornya seperti annexin II yang merupakan kofaktor untuk plasminogen dan aktivator plasminogen jaringan.¹⁴ Selain itu, sel tumor juga melepaskan berbagai macam proinflamasi terlarut seperti tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) dan interleukin-1 beta (IL-1 β) serta faktor proangiogenesis yang dapat menstimulasi sel vaskular yang pro-trombosis. Ketika berkontak dengan sel endotel, molekul ini mengekspresikan faktor jaringan, stimulasi produksi PAI-1, trombomodulin *down* regulasi, dan meningkatkan *up* regulasi molekul adhesi. Kemampuan sel tumor melekat pada endotel vaskuler menyebabkan aktivasi pembekuan darah lokal dan pembentukan trombus.¹⁴

Di sisi lain, aktivasi koagulasi dan perkembangan tumor amat terkait. Pertumbuhan tumor dan tingkat keagresifan amat bergantung pada kemampuan sel tumor untuk membentuk pembuluh darah baru dan metastasis.^{1,14} Pada proses ini, kontribusi komponen sistem hemostatik yang berbeda, termasuk thrombin, faktor jaringan, dan FVIIa, Fxa, fibrinogen, dan sel vaskuler telah dibuktikan pada studi modul tumor *invivo* dan *invitro*.

Stratifikasi Risiko Trombosis pada Kanker

Alat penilaian risiko yang menggabungkan berbagai variabel untuk menentukan pasien atau suatu populasi berisiko terhadap suatu kejadian. Faktor risiko yang telah dibentuk dapat mengidentifikasi pasien kanker yang berisiko tinggi untuk kejadian tromboemboli dengan menggabungkan beberapa variabel klinis dan laboratorium.¹⁷ Gabungan faktor risiko tersebut dapat dilihat pada tabel 2. Skor risiko untuk tromboemboli vena ini diperoleh dari kohort 2.701 pasien yang kemudian divalidasi pada 1.365 pasien. Angka kejadian tromboemboli vena pada kategori risiko rendah 0,3%-0,8%, pada kategori risiko sedang 1,8%-2% dan untuk kategori risiko tinggi sebesar 6,7%-7,1%.¹⁷

Tabel 2: Model prediksi untuk tromboemboli vena terkait kemoterapi

Karakteristik pasien	Faktor risiko
Lokasi kanker	
Risiko sangat tinggi (gaster dan pankreas)	2
Risiko tinggi (paru, limfoma, ginekologi, vesika urinaria dan testis)	1
Hitung trombosit pra kemoterapi > 350.000/mm ³	1
Kadar hemoglobin < 10 g/dl atau penggunaan faktor pertumbuhan eritrosit	1
Hitung leukosit prakemoterapi >11.000/mm ³	1
Indeks massa tubuh 35 kg/m ² atau lebih	1

Skor risiko tinggi ≥ 3 ; skor risiko menengah =1-2; skor risiko rendah = 0

Diagnosis Tromboemboli Vena pada Keganasan Tersembunyi

Pasien dengan trombosis idiopatik yang baru terdiagnosis memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terdapat keganasan yang tersembunyi. Beberapa jenis tumor ini dapat teridentifikasi melalui pemeriksaan rutin pada saat kejadian trombosis terjadi. Terdapat suatu studi prospektif di Italia, SOMIT, untuk menilai efektivitas penyaringan ekstensif terhadap keganasan tersembunyi pada kasus ini, dengan tujuan untuk mengidentifikasi secara dini sehingga harapannya dapat meningkatkan keberhasilan tata laksana dan meningkatkan kesintasan. Hasilnya dapat menemukan kanker pada stadium yang lebih dini, namun ternyata tidak ada perbaikan kesintasan secara keseluruhan.¹⁸

Oleh karena itu, perhimpunan onkologi medik di Eropa mengeluarkan rekomendasi berkaitan dengan hal tersebut. Pasien seharusnya hanya dilakukan pemeriksaan fisik, tes darah samar, rontgen dada, konsultasi urologi untuk laki-laki, dan konsultasi

ginekologi untuk perempuan. Pemeriksaan yang lebih mahal seperti CT scan, endoskopi saluran cerna atau tumor marker seharusnya dilakukan bila ada kecurigaan kuat ke arah kanker tertentu.¹⁸

Pencegahan Tromboemboli Vena pada Kanker

Pada pasien yang menjalani perawatan

- Pasien yang ada pada perawatan dan memiliki kanker yang aktif dengan penyakit medis akut atau mobilitas terbatas seharusnya mendapat obat untuk profilaksis trombotik bila tidak ada perdarahan atau kontraindikasi lain.¹⁸
- Pasien yang ada pada perawatan yang memiliki kanker yang aktif tanpa faktor risiko tambahan dapat dipertimbangkan untuk mendapat obat untuk profilaksis bila tidak ada perdarahan atau kontraindikasi lain.¹⁸
- Untuk profilaksis trombotik pada pasien yang dirawat untuk prosedur minor atau pemberian kemoterapi infus dalam periode yang singkat atau pasien yang menjalani transplantasi sumsum tulang, tidak terdapat bukti ilmiah yang cukup kuat untuk dilakukan.¹⁸
- Profilaksis dengan *Unfractionated Heparin* (UFH), *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) atau fondaparinux pada pasien kanker di perawatan yang terbatas mobilitasnya dengan komplikasi medis akut direkomendasikan. (I,A)¹⁹

Pada pasien yang menjalani rawat jalan

- Pemberian obat profilaksis trombotik pada pasien kanker rawat jalan tidak rutin direkomendasikan, namun dipertimbangkan pada pasien kanker rawat jalan risiko tinggi. (II,C).¹⁹
- Klinisi dapat mempertimbangkan profilaksis dengan LMWH berdasar pada pasien rawat jalan dengan kasus solid tumor tertentu yang mendapat kemoterapi. Pertimbangan terapi ini harus diikuti diskusi dengan pasien tentang risiko dan manfaat profilaksis berkaitan dosis obat dan lama pemberian obat tersebut. Pasien dengan kanker paru dan pankreas lebih rentan mengalami kejadian tromboemboli daripada tumor solid lain seperti payudara, gastrointestinal, ovarium, atau kepala leher di mana dapat dipertimbangkan untuk pemberian LMWH.^{18,19}
- Pasien dengan mieloma multipel yang menerima kemoterapi dengan regimen thalidomid atau lenalidomid dan atau deksametason seharusnya menerima obat-obatan profilaksis trombotik, baik aspirin ataupun LMWH pada pasien risiko rendah dan LMWH pada pasien risiko tinggi.

- Profilaksis pada pasien kanker yang menerima kemoterapi adjuvan dan atau terapi hormonal tidak direkomendasikan. (I,A)¹⁹
- Profilaksis rutin untuk mencegah tromboemboli vena yang terkait kateter vena sentral tidak direkomendasikan.¹⁸

Pada pasien yang menjalani operasi

- Pada pasien kanker yang menjalani operasi mayor, profilaksis dengan LMWH atau UFH direkomendasikan. Metode mekanik seperti kompresi betis pneumatik dapat disertai bersama dengan profilaksis dengan menggunakan obat, namun seharusnya tidak diberikan hanya monoterapi bila terapi profilaksis dengan obat tidak kontraindikasi karena perdarahan aktif (I,A).¹⁹
- Pada pasien kanker yang menjalani operasi, pemberian LMWH dosis tinggi subkutan (seperti enoxaparin 4000 u, dan dalteparin 5000 u) satu kali sehari atau UFH 5000 u tiga kali sehari direkomendasikan (I,A).¹⁹
- Pada pasien kanker yang menjalani operasi abdomen atau pelvis mayor, mobilitas terbatas, obesitas, riwayat tromboemboli seharusnya menerima LMWH subkutan hingga 1 bulan setelah operasi (I,A). Profilaksis pada operasi lain seharusnya dilanjutkan minimal 7-10 hari.^{18,19}
- Profilaksis trombotik seharusnya dilakukan sebelum dilakukan operasi.¹⁸
- Kombinasi profilaksis regimen farmakologi dan mekanik dapat memperbaiki efikasi khususnya pada pasien dengan risiko tinggi.¹⁸

Terapi Tromboemboli Vena pada Kanker

Terapi Akut

Tujuan terapi tromboemboli vena adalah mencegah emboli paru yang fatal, untuk mencegah tromboemboli vena berulang, dan mencegah komplikasi jangka panjang tromboemboli vena dan emboli paru seperti sindrom pascatrombotik serta hipertensi pulmonal tromboemboli kronik.¹⁹

Terapi awal untuk episode akut dari tromboemboli vena pada pasien kanker dan nonkanker terdiri dari pemberian LMWH subkutan pada dosis yang disesuaikan dengan berat badan: 100U/kg dua kali sehari untuk enoxaparin atau UFH intravena dengan menggunakan infus terus-menerus. Awalnya, UFH diberikan dengan bolus 5000 IU diikuti infus terus-menerus hampir 30.000 IU selama 24 jam yang

disesuaikan dengan pemeriksaan aPTT dengan target 1,5-2,5 kali nilai kontrol. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal berat (klirens kreatinin <25-30 ml), UFH intravena atau LMWH dengan evaluasi aktivitas anti-Xa direkomendasikan (I,A).¹⁹

Terapi trombolitik seharusnya dipertimbangkan untuk kelompok spesifik pasien dengan emboli paru bersamaan dengan disfungsi ventrikel kanan berat, dan untuk pasien dengan trombosis ileofemoral yang berisiko gangren tungkai, di mana dekompresi vena cepat dan perbaikan aliran darah diperlukan. Urokinase, streptokinase, dan aktivator plasminogen jaringan dapat membuat lisis emboli paru secara cepat (II,A).¹⁹

Terapi Jangka Panjang

Berdasarkan terapi standard, terapi awal akan diikuti terapi antikoagulan oral dengan antagonis vitamin K yang diberikan 3-6 bulan, dengan nilai INR terapeutik 2-3. Antagonis vitamin K dimulai dalam 24 jam dari saat mulai diberikan heparin (UFH atau LMWH). Dosis heparin lengkap dilanjutkan paling sedikit selama 5 hari dan dihentikan ketika target antagonis vitamin K telah tercapai untuk paling sedikit 2 hari berturut.^{19,20}

Antikoagulan oral dengan antagonis vitamin K dapat menjadi masalah pada pasien dengan kanker. Interaksi obat, malnutrisi, dan disfungsi hati dapat menyebabkan fluktuasi lebar dari nilai INR. Pasien kanker memiliki risiko tromboemboli vena berulang lebih tinggi pada penggunaan terapi antikoagulan oral dengan antagonis vitamin K dan risiko perdarahan lebih besar daripada pasien bukan kanker. Beberapa studi klinik randomisasi memperlihatkan pasien tersebut bila diberikan LMWH jangka panjang selama 6 bulan dengan dosis 150 U/kg (75-80% dosis awal) lebih aman dan efektif daripada diberikan antagonis vitamin K.^{19,21}

Terapi Antikoagulan pada Pasien dengan Tromboemboli Vena Berulang

Pasien yang diberikan antikoagulan yang teratur namun terjadi rekurensi tromboemboli vena seharusnya dievaluasi untuk perkembangan kankernya. Pasien kanker memiliki risiko terjadinya tromboemboli vena rekuren dan 3-6 kali risiko perdarahan mayor ketika mendapat antikoagulan oral dengan antagonis vitamin K dibandingkan pasien bukan kanker.¹⁹

Pasien dengan antikoagulan oral antagonis vitamin K jangka panjang yang terjadi tromboemboli vena ketika nilai INR-nya di bawah rentang terapi dapat diterapi dengan UFH atau LMWH hingga

antikoagulan vitamin K antagonis mencapai nilai INR stabil 2-3. Namun, bila rekurensi tromboemboli vena terjadi pada INR dalam rentang terapi, ada 2 pilihan tata laksana. *Pertama*, mengganti metode antikoagulasi ke UFH dipertahankan dalam rentang aPTT terapeutik 1,5-2,5 kali kontrol atau LMWH dengan dosis disesuaikan dengan berat badan. *Kedua*, dengan meningkatkan nilai INR hingga mencapai 3,5. LMWH dosis lengkap (200U/kh tiap harinya) dapat diberikan bila tromboemboli vena terjadi ketika menurunkan dosis LMWH atau antagonis vitamin K untuk terapi jangka panjang.¹⁹

Sementara itu, penggunaan filter vena kava inferior seharusnya dipertimbangkan pada pasien dengan emboli paru rekuren walau mendapat terapi antikoagulan yang adekuat atau ketika kontraindikasi terapi antikoagulan. Ketika risiko perdarahan berkurang, pasien dengan vena kava filter seharusnya menerima atau kembali ke antikoagulan untuk menurunkan risiko berulangnya trombosis vena dalam ekstremitas bawah (II,A).¹⁹

Kontraindikasi Antikoagulan

Kontraindikasi relatif terhadap antikoagulan meliputi perdarahan aktif yang tidak terkontrol, perdarahan cerebrovaskuler aktif, lesi intrakranial atau spinal dengan risiko tinggi perdarahan, perikarditis, ulkus gastrointestinal atau ulkus peptikum aktif, hipertensi maligna berat dan tidak terkontrol, perdarahan aktif >2 unit transfusi dalam 24 jam, perdarahan kronik yang bermakna secara klinis, trombositopenia <50.000/ml, disfungsi platelet berat atau riwayat baru operasi dengan risiko perdarahan.^{18,19}

KESIMPULAN

Tromboemboli vena sering ditemukan pada kanker yang akan meningkatkan mortalitas. Manifestasi tromboemboli vena amat bervariasi dari trombosis vena dalam di ekstremitas bawah hingga emboli paru. Patogenesisnya berkaitan dengan faktor risiko klinis penderita kanker dan faktor biologis akibat dari sel kanker yang berinteraksi dengan sistem koagulasi. Stratifikasi risiko amat penting dilakukan pada setiap penderita kanker yang akan berkaitan dengan pencegahan terjadinya tromboemboli vena. Tata laksana tromboemboli vena terdiri dari fase akut dan terapi jangka panjang yang mengikuti panduan internasional yang telah ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost* 2013;11:223-33
2. Falanga A, Marchetti M. Venous tromboembolism in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27:4848-57
3. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, et al. Clotting mechanisms and cancer: implication in thrombus formation and tumor progression. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003;1:673-8
4. Rickles FR, Falanga A. Activation of clotting factors in cancer. *Cancer Treat Res* 2009;148:31-41
5. Falanga A, Tartari CJ, Narchetti M. Microparticles in tumor progression. *Throm Res* 2012;129:S132-6
6. Lee AY, Levine MN. Venous tromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107:117-21
7. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous tromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005;6:401-10
8. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006;118:555-68
9. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy vs those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:285-91
10. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S. Malignancies, protrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-22
11. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous tromboembolism in patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4839-47
12. Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res* 2011;17:5858-66
13. Khorana AA. Cancer and coagulation. *Am. J. Hematol.* 2012;87:S82-7
14. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanism in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:49-60
15. Pickering W, Gray E, Goodall AH, Ran S, Thorpe PE, Barrowcliffe TW. Characterization of the cell surface procoagulant activity of T-lymphoblastoid cell lines. *J Thromb Haemost* 2004;2:459-67
16. Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Bidot C, Ahn YS. New horizons in the analysis of circulating cell-derived microparticles. *Keio J Med* 2004;53:210-30
17. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova R. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7
18. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, et al. Venous tromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:1-13
19. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous tromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011;22:vi85-vi92
20. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous tromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patient with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:2484-8
21. Carrier M, Lee GG, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous tromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009;7:760-5