

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Gangguan Respirasi dan Faal paru pada Pemulung di Bantargebang, Bekasi

Pemberian Ekstrak *Ophiocephalus striatus* Terhadap Kadar suPAR dan Neutrofil serta Kapasitas Difusi Paru pada Pasien PPOK Stabil yang mengalami *Mucscle Wasting*

Perbandingan Pengaruh Asap Rokok Elektrik dan Asap Rokok Konvensional Terhadap Histopatologi Pulmo Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Proporsi Pasien Kanker Paru dengan Riwayat Keterlambatan Diagnosis Akibat Didiagnosis sebagai Tuberkulosis Paru

Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin 8 dan Skor CAT Penderita PPOK Stabil

Hubungan Kadar Adiponektin Serum dan Nilai Volume Ekspirasi Paksa detik Pertama (VEP₁) pada Pasien Asma

Hubungan Kejadian Ansietas Dan Depresi Dengan Kualitas Hidup pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis

Hiperkoagulasi pada Kanker Paru

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Irandi Putra Pratomo

Sekretariat

Yolanda Handayani

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : editor@jurnalrespirologi.org

Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respirologi Indonesia

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 39, NOMOR 2, April 2019

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Gangguan Respirasi dan Faal paru pada Pemulung di Bantargebang, Bekasi
Dita Kurnia Sanie, Agus Dwi Susanto, Fahrial Harahap 70
- Perbandingan Pemberian Ekstrak *Ophioccephalus striatus* terhadap Kadar suPAR dan Neutrofil serta Kapasitas Difusi Paru (D_{LCO}) pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil yang mengalami *Muscle Wasting*
Sasongko Adhi Nugroho, Teguh Rahayu Sartono, Susanthy Djajalaksana, Harun Al Rasyid 79
- Perbandingan Pengaruh Asap Rokok Elektrik dan Konvensional terhadap Histopatologi Paru Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)
Yoan Asri Triantara, Inggit Almira, Sarwan Adi Kusumo, Muhammad Fajar, Dicky Darmawan, Dwi Winarni 88
- Proporsi Pasien Kanker Paru dengan Riwayat Keterlambatan Diagnosis Akibat Didiagnosis sebagai Tuberkulosis Paru
Cut Yulia Indah Sari, Faisal Yunus, Elisna Sjahrudin 92
- Pengaruh Pemberian *Quercetin* Terhadap Kadar Interleukin 8 (IL8) Dan Nilai COPD Assessment Test (CAT) Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil
Maratus Sholihah, Suradi, Jatu Aphridasari 103
- Korelasi Hubungan Kadar Adiponektin Serum dan Nilai Volume Ekspirasi Paksa detik Pertama (VEP_1) pada Pasien Asma
Mulyadi Subarjo, Muhammad Amin 113
- Hubungan Kejadian Ansietas dan Depresi dengan Kualitas Hidup pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis
Dessy Mizarti, Deddy Herman, Yessy S Sabri, Amel Yanis 121
- Tinjauan Pustaka**
- Hiperkoagulasi pada Kanker Paru
Annisa Dian Harlivasari, Elisna Syahrudin 130

Hiperkoagulasi pada Kanker Paru

Annisa Dian Harlivasari, Elisna Syahrudin

*Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta*

Abstrak

Hiperkoagulasi dengan manifestasi klinis tromboemboli vena (VTE) menjadi komplikasi dari keganasan yang angka kejadiannya terus meningkat beberapa tahun terakhir. Kejadian VTE dicetuskan oleh berbagai macam jalur yang didominasi oleh tissue factor (TF). Kondisi VTE dapat mempengaruhi mortalitas dan menjadi penyebab kematian pada pasien kanker. Lebih jauh lagi, data terbaru menunjukkan bahwa aktivasi sistem koagulasi berhubungan biologis tumor, faktor pejamu dan terapi kanker terutama anti-angiogenesis. Status hiperkoagulasi dihubungkan dengan prognosis pasien kanker paru, termasuk yang mendapatkan kemoterapi sistemik. (*J Respir Indo 2019; 39(2): 130-9*)

Kata kunci: Hiperkoagulasi, kanker paru, tissue factor (TF), tromboemboli vena, keganasan.

Hypercoagulation in Lung Cancer

Abstract

Hypercoagulation with a clinical manifestation of Venous Thromboembolism (VTE) is a frequent complication of malignancy whose incidence has increased markedly these recent years. The occurrence of VTE is likely to be triggered by multiple pathways dominated by tissue factor (TF). The VTE itself can directly lead to patient mortality and becoming the cause of death in cancer patients. Furthermore, emerging data suggest that activation of coagulation in malignancy is integrally linked with tumor biology, host associated and cancer treatment particularly with anti-angiogenesis. The clinical hypercoagulable state is linked with prognosis in patients with lung cancer, including patients receiving systemic chemotherapy. (*J Respir Indo 2019; 39(2): 130-9*)

Keywords: Hypercoagulation, lung cancer, tissue factor (TF), venous thromboembolism (VTE), malignancy.

Korespondensi: Elisna Syahrudin

Email: elisna2002@gmail.com

PENDAHULUAN

Hubungan antara kanker dan trombosis telah lama diketahui. Berbagai penelitian menyatakan bahwa semua jenis kanker meningkatkan aktivitas koagulasi.¹ Interaksi sel kanker dengan sistem hemostasis diamati oleh klinisi asal Perancis bernama Armand Trousseau yang memperoleh hubungan antara kanker lambung dengan trombosis vena pada tahun 1865.^{2,3} Pengetahuan terhadap sistem molekular dan biologi sel akan memberikan pemahaman secara biomolekular antara sel tumor dan sistem hemostasis. Berdasarkan data dari Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI-RSUP Persahabatan, angka kasus baru kanker paru meningkat lebih dari lima kali lipat dalam 10 tahun terakhir, dan sebagian besar pasien datang pada stage lanjut (IIIB/IV). Pasien kanker paru kasus baru yang berobat di RSUP Persahabatan mencapai lebih dari 1000 kasus per tahun.^{2,3}

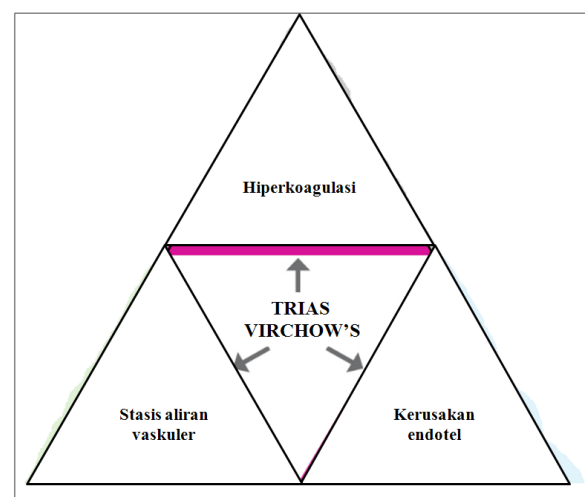
Prevalens *venous thromboembolism* (VTE) sebagai salah satu penyebab kematian cukup tinggi pada pasien kanker paru adalah sebanyak 28% dibandingkan dengan jenis kanker lain.^{1,4,5} Pembentukan trombus pada keganasan terjadi melalui predisposisi inflamasi dan nekrosis oleh sel tumor yang melepaskan protein akut, metabolisme protein abnormal dan kelainan vaskular.⁴ Risiko tromboemboli bertambah dengan kerusakan endotelial pembuluh darah dan stimulasi agen prokoagulan. Penemuan anti kanker terbaru terutama agen antiangiogenesis diperkirakan turut berperan dalam meningkatkan komplikasi perdarahan, pemakaian anti koagulan jangka panjang dan penundaan kemoterapi.^{6,7}

Insiden VTE pertahun pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi adalah 10,9%.² Faktor risiko lain yang menyertai VTE pada kanker adalah pasca kemoterapi. Kemoterapi meningkatkan risiko VTE sebesar enam kali lipat dan VTE berulang sebesar dua kali lipat.^{6,7} Insiden tertinggi VTE terjadi pada periode setelah terdiagnosis kanker dan mortalitas tertinggi terjadi pada satu tahun setelah diagnosis.² Kondisi VTE pada pasien kanker menjadi faktor prediksi negatif terhadap kesintasan

dan meningkatkan mortalitas 2-8 kali.⁸ Hiperkoagulasi yang terungkap oleh otopsi menjadi salah satu penyebab kematian kanker paru berupa emboli paru.^{9,10} Saat ini masih perlu dikembangkan deteksi trombosis yang efektif, aman dan terjangkau.¹¹

PATOFISIOLOGI HIPERKOAGULASI

Hemostasis berasal dari bahasa Yunani, *haeme* berarti darah dan *stasis* berarti berhenti. Keseimbangan *thrombohaemorrhagic* dipertahankan oleh tubuh melalui interaksi kompleks antara koagulasi dan fibrinolitik. Proses koagulasi dipengaruhi faktor inhibisi yang menjaga status pembekuan menjadi trombus. Hemostasis ini akan terganggu apabila aktivitas prokoagulan meningkat atau penghambat koagulan menurun.¹² Pada tahun 1980 konsep trombosis telah diperkenalkan melalui trias Virchow yang diilustrasikan di Gambar 1. Faktor yang mempengaruhi trombosis berupa kerusakan endotel, stasis aliran vaskular dan aktivitas pro koagulan.¹³ Hemostasis primer terbentuk dari interaksi antara trombosit, pembuluh darah dan *protein adhesive* sehingga menjadi sumbat trombosit (*platelet plug*). Cedera pada vaskular dan kelainan trombosit menjadi dasar abnormalitas pada hemostasis primer.¹²

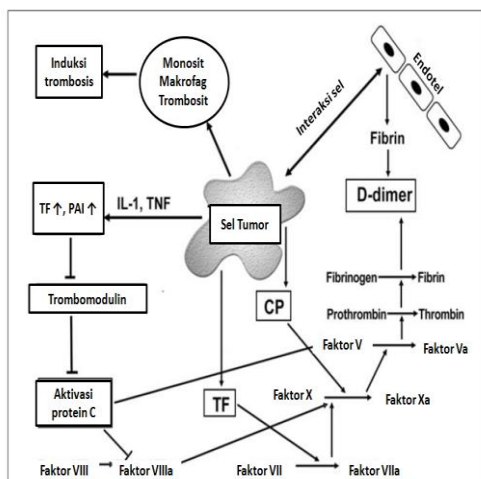


Gambar 1. Patogenesis Triad Virchow¹⁴

Hemostasis saling berhubungan dengan koagulasi berupa aktivasi enzim-enzim yang berada dalam rangkaian reaksi berurutan yang dikenal sebagai kaskade koagulasi. Prokoagulan dan

antikoagulan diproduksi dalam hepar kecuali faktor III, IV dan VIII. Protein tersebut dipengaruhi oleh vitamin K, defisiensi vitamin K atau pemberian antagonis vitamin K yang mengarah ke proses antikoagulasi. Faktor III dan *tissue factor* (TF) sebagai komponen prokoagulan terdapat di jaringan dan fibroblast.¹² Sitokin inflamasi, TF dan trombosit mendominasi sebagai prokoagulan yang dihasilkan oleh sel tumor. Komponen ini akan teraktivasi apabila terdapat cedera dinding vaskular.¹⁵

Aktivasi TF terjadi akibat cedera fisis dan cedera fungsional seperti hipoksia, sepsis, keganasan dan inflamasi. Kaskade koagulasi secara garis besar dibagi menjadi 2 kelompok besar yaitu jalur ekstrinsik dan instrinsik. Pada jalur ekstrinsik, hemostatis diperantarai oleh plasma dan teraktivasi oleh TF. Pada keadaan normal, endotel vaskular akan meminimalisasi kontak antara TF dengan faktor koagulan. Cedera vaskular akan menginduksi TF untuk berikatan dengan faktor VIIa dan kalsium. Faktor X akan teraktivasi menjadi faktor Xa. Jalur instrinsik terjadi paralel melalui aktivasi trombin dan faktor XII. Trombin memperantarai pembentukan fibrin. Tujuan pembentukan fibrin adalah menstabilkan bekuan darah sebagai hemostasis sekunder.^{12,16}



Ket: TF = *tissue factor*, PAI = *plasminogen activator inhibitor*, IL-1 = *Interleukin-1*, TNF = *tumor necrosis factor*, CP = *cancer procoagulan*.

Gambar 2. Mekanisme induksi hiperkoagulasi oleh sel kanker¹⁷

Patofisiologi trombosis terkait kanker masih belum dipahami sepenuhnya. Kondisi hiperkoagulasi

pada kanker melibatkan mekanisme kompleks berupa interaksi antara sel kanker, pejamu dan sistem koagulasi tubuh. Peningkatan bermakna yang cukup besar pada nilai TF plasma dan faktor VIIa menunjukkan jalur ekstrinsik lebih mendominasi dibandingkan jalur instrinsik karena faktor XIIa meningkat sedikit.^{2,18} Sitokin inflamasi, TF dan trombosit akan mengaktivasi sistem koagulasi akibat sinyal yang diberikan sel tumor. Produksi prokoagulan, fibrinolitik dan aktivitas pro-agregasi akan terinduksi akibat pelepasan sitokin pro-inflamasi dan pro-angiogenik. Interaksi antara vaskular pejamu dan sel darah turut bekerja mendukung molekul adhesi.² Jalur koagulasi utama yang berperan adalah sebagai berikut.¹⁹⁻²¹

Gangguan Koagulasi dan Fibrinolitik

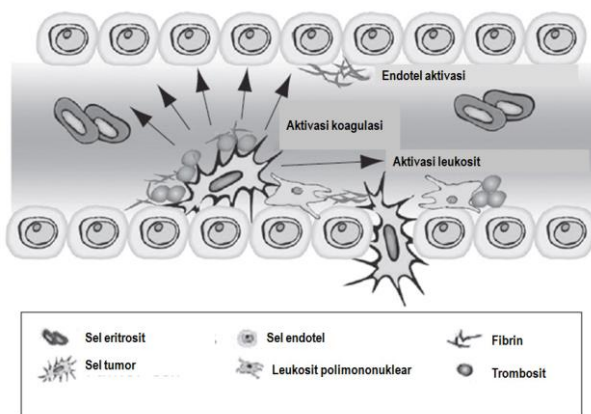
Gangguan koagulasi terdeteksi hampir 50% pada seluruh pasien kanker dan 90% pada kasus metastasis. Aktivasi sistem koagulasi menghasilkan trombin dan fibrin. Keseimbangan antara prokoagulasi dan fibrinolitik dapat terdeteksi melalui fragmen dan kompleks trombin dengan mengamati *prothrombin time* (PT), *activated prothrombin time* (APTT) dan D-Dimer. Aktivitas D-Dimer sebagai produk degradasi fibrin meningkat. Hal ini menunjukkan aktivitas fibrinolitik sedang aktif. Inhibisi fibrinolisis terhambat akibat penurunan produksi protease fibrinolitik seperti *tissue-type plasminogen activator* (tPA) dan *urokinase-type plasminogen activator* (uPA) atau peningkatan penghambatnya yaitu *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1).

Mekanisme Protrombotik Sel Tumor

Faktor prokoagulan yang diperkirakan berperan besar pada keganasan adalah TF. Aktivator utama ini berada dalam kaskade koagulasi dengan hasil akhir transformasi protombin menjadi trombin yang ditunjukkan pada Gambar 2. Sebagian besar sel tumor mengaktifkan sistem koagulasi melalui hipereksresi molekul prokoagulan seperti TF. Pada keadaan normal, ekspresi TF terjadi akibat terinduksi oleh sitokin inflamasi atau lipopolisakarida bakteri. Ekspresi TF oleh sel tumor muncul secara spontan dan masif sehingga memicu hiperkoagulasi.

Aktivasi Sitokin

Respon fisiologis oleh antigen tumor selain melepaskan sitokin pro inflamasi seperti *interleukin-1* (IL-1) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) juga mengekspresikan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Sitokin VEGF bersifat kemotaktik bagi makrofag sebagai penginduksi TF. Sintesis dan regulasi VEGF, sel tumor serta vaskular saling berkaitan membentuk inflamasi, trombotik dan pertumbuhan tumor. Sitokin VEGF berperan dalam neovaskularisasi dan migrasi jauh sel tumor (metastasis). Proses ini terjadi akibat perubahan permeabilitas endotel yang memberikan peluang migrasi sel tumor ke sirkulasi sistemik.²¹



Gambar 3. Interaksi sel tumor dalam vaskular.¹⁹

Interaksi Antar Sel

Sel tumor secara langsung dan tidak langsung menyebabkan migrasi sel mononuklear dan polimorfonuklear, pelepasan enzim protease serta radikal bebas. Hal ini menginduksi interaksi antara sel endotel, leukosit dan trombosit. Kumpulan sel ini membentuk koagulasi lokal dan formasi trombus. Peningkatan permeabilitas memberi peluang sel tumor menginvasi vaskular. Mekanisme trombogenesis pada pasien kanker terjadi melalui proses multipel dan kompleks membentuk molekul prokoagulasi. Hal ini dapat terjadi secara langsung maupun tidak langsung dari induksi respon inflamasi.¹

Komplikasi trombotik pada pasien kanker dapat melibatkan vaskular baik arteri, vena dan kapiler. Kondisi VTE pada pasien kanker memiliki manifestasi klinis berupa trombotik vaskular berupa *deep vein thrombosis* (DVT), *pulmonary*

embolism (PE), trombotik arteri, endokarditis trombotik non-bakteri, tromboflebitis superfisial dan *catheter-related thrombosis*.² Kondisi VTE dan komplikasi trombotik menjadi penyebab kedua mortalitas pada kanker.² Zhang dkk mendapatkan kejadian VTE sebesar 13,2% yang terdiri dari 6,2% DVT, 4,9% PE serta 2,1% berupa DVT dan PE.²² Kanker paru termasuk dalam kelompok keganasan ini berdasarkan studi meta-analisis oleh Horsted dkk yang menyatakan bahwa estimasi kejadian trombotik vaskular sebesar 4-20% pada pasien kanker paru. Hal ini menyebabkan risiko kejadian lima kali lipat dibandingkan populasi umum.²

FAKTOR RISIKO HIPERKOAGULASI

Berbagai faktor risiko berperan dalam proses hiperkoagulasi. Pada pasien kanker paru faktor risiko trombotik secara umum yang ditunjukkan oleh Gambar 3. Terdapat karakteristik yang dapat menjadi faktor predisposisi untuk pembentukan tromboemboli. Pemahaman pada faktor risiko akan membantu identifikasi kelompok risiko tinggi pada kanker paru dalam menegakkan diagnosis dan tatalaksana. Faktor risiko hiperkoagulasi ini diamati dari pasien kanker paru oleh berbagai penelitian dan ditemukan kemaknaan sebagai pencetus tromboemboli. Hal ini dibagi menjadi beberapa bagian yaitu:

Karakteristik Pasien

Kecenderungan hiperkoagulasi dipengaruhi oleh faktor pejamu dan komorbid. Faktor usia, jenis kelamin perempuan serta ras Afrika-Amerika lebih berisiko terjadi hiperkoagulasi. Terdapat penelitian yang mendapatkan usia >65 tahun memiliki risiko kejadian VTE walaupun ada penelitian lain mendapatkan hasil yang tidak bermakna. Jenis kelamin perempuan diperkirakan berhubungan dengan produksi hormon sebagai prokoagulan.²³ Beberapa studi menunjukkan bahwa kejadian VTE meningkat berhubungan dengan komorbid pasien. Penyakit komorbid yang menyertai seperti infeksi, penyakit ginjal, penyakit paru kronik, anemia, mutasi faktor protrombotik dan riwayat trombotik menambah kecenderungan risiko VTE pada pasien kanker.⁶

Berbagai kondisi penyerta tersebut dapat menimbulkan aktivasi koagulasi melalui berbagai mekanisme. Pada usia tua cenderung terjadi peningkatan berbagai faktor koagulasi. Pada sepsis terjadi pelepasan TF dan penghambatan antikoagulan alamiah, sedangkan pada disfungsi hati terjadi kegagalan membersihkan faktor pembekuan yang teraktivasi serta berkurangnya antikoagulan alamiah. Pasien dengan imobilisasi juga terjadi stasis vena sehingga mengalami hambatan dilusi dan pembersihan faktor pembekuan yang teraktivasi serta kerusakan hipoksik sel endotel yang dapat mengaktifkan faktor pembekuan.²⁴

Perlukaan pembuluh darah akibat trauma juga dapat menimbulkan aktivasi koagulasi.²⁴ Pada keadaan sepsis dan gangguan fungsi hati terjadi pelepasan faktor pro koagulasi, inhibisi antikoagulan alamiah dan hambatan bersihan faktor pembekuan yang teraktivasi.²⁵ Imobilisasi pada tirah baring lama selama rawat inap akan mengalami stasis vaskular sebagai faktor yang memperberat koagulasi.²⁶ Trombositosis yang terjadi akibat stimulasi *bone marrow-stimulating cytokine* seperti IL-1, IL-6 dan *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) mencetuskan agregasi yang bersifat koagulan.¹⁹

Karakteristik kanker

Calleias dkk mendapatkan data bahwa kanker urogenital, kolorektal dan kanker paru menjadi kelompok keganasan dengan kejadian tromboemboli terbanyak. Studi lain oleh de Meis dkk menggunakan komponen sistem koagulasi untuk mengukur angka kesintasan terhadap pasien adenokarsinoma paru mendapatkan nilai D-Dimer meningkat walaupun tidak bermakna secara statistik.²⁶ Chew dkk mendapatkan bahwa insidens VTE pada pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dan kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) terjadi 3% dalam waktu 1 tahun.²⁷

Pada penelitian yang dilakukan di RS Dharmais dan RS Cipto Mangunkusumo pada tahun 2005 pada KPKBSK didapatkan kecenderungan peningkatan kejadian hiperkoagulasi pada kelompok *stage* IV. Kelompok yang mendapat terapi antikanker dan hubungan antara jenis kanker

dengan hiperkoagulasi tidak ditemukan.²⁴

Penelitian kohort oleh Chew dkk mendapatkan bahwa kejadian tromboemboli pada jenis adenokarsinoma lebih bermakna dibandingkan karsinoma sel skuamosa (KSS) dan KPKSK. Adenokarsinoma penghasil musin meningkatkan produksi faktor prokoagulan mengaktifkan trombosin membentuk mikrotrombi dalam sirkulasi kapiler.²⁷ Hal ini dilaporkan dalam sebuah studi dengan otopsi bahwa PE lebih sering ditemukan pada jenis adenokarsinoma sedangkan pada KSS yang letaknya sentral akan terjadi invasi pembuluh darah besar dengan manifestasi perdarahan.⁹ Sato dkk mendapatkan bahwa ekspresi TF meningkat tinggi diikuti oleh IL-1 dan TNF- α pada sel kanker adenokarsinoma sehingga turut berkontribusi pada kejadian DVT dan PE.³

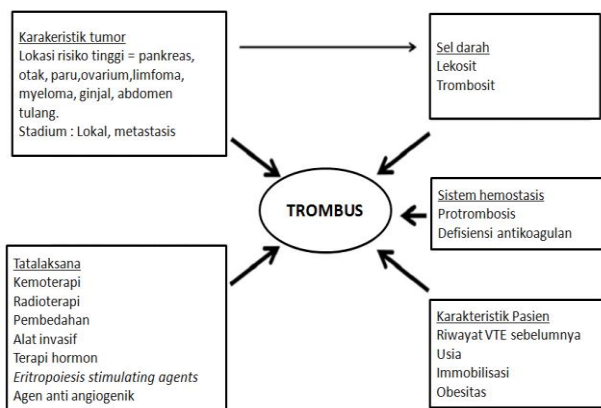
Tatalaksana kanker

Insidens tromboemboli meningkat lebih besar pada kemoterapi, pembedahan dan radioterapi. Insidens tromboemboli pada kanker paru *stage* lanjut dan metastasis tidak selalu berkorelasi dengan *stage* pasien. Insidens trombosis pada kanker paru dievaluasi oleh Kadlec dkk menunjukkan sumber VTE berasal dari ekstremitas bawah (49,7%) dan vena kava superior (5,11%) pasca-pemasangan katula kemoterapi atau akses vena perifer.⁸ Rentang waktu kejadian VTE yang diamati oleh White dkk meningkat dalam 1 tahun pasca-diagnosis kanker dengan kejadian terbanyak 4 bulan. Sebagian besar diagnosis VTE ditemukan tidak bergejala dan insidensial.²⁷

Penelitian Eppy dkk menunjukkan bahwa pasien kanker yang dikemoterapi lebih sering mengalami hiperkoagulasi dibandingkan dengan radioterapi dan apabila jenis terapi dibandingkan maka pemberian kemoterapi memberikan kemaknaan.²⁴ Pemberian kemoterapi dan radioterapi dapat menimbulkan hiperkoagulasi melalui produksi sitokin prokoagulan dari sel tumor yang nekrosis serta cedera pada endotel pembuluh darah.⁸ Kecenderungan peningkatan kejadian hiperkoagulasi sejalan dengan pemberian terapi antikanker. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa sebagai terapi

kanker seperti kemoterapi, radioterapi atau pembedahan akan meningkatkan risiko hiperkoagulasi melalui sifat trombogenesis. Kejadian hiperkoagulasi yang diamati yaitu *stage IV* memiliki risiko 1,27 kali, pemberian terapi antikanker berisiko 6,53 kali dan kemoterapi berisiko 4 kali dibandingkan radioterapi.²⁴

Perkembangan terapi kanker paru mencapai era terapi target pada berupa *tyrosine kinase inhibitor* (TKI) dengan erlotinib serta gefitinib dan inhibisi neoangiogenesis pada *vascular epidermal growth factor* (VEGF) dengan bevacizumab. Beberapa studi klinis mengamati penggunaan penghambat VEGF meningkatkan kejadian VTE bahkan perdarahan tetapi kebermaknaan masih belum dapat diperoleh karena jumlah sampel yang sedikit.⁸ Perhatian khusus dapat diberikan kepada penggunaan kombinasi penghambat VEGF dengan kemoterapi yang menambah peluang kejadian tromboemboli.^{8,24}



Gambar 4. Faktor risiko trombosis terkait kanker.²⁵

MANIFESTASI KLINIS

Pendekatan secara klinis dan pemeriksaan penunjang perlu dilakukan untuk menentukan diagnosis trombosis. Sebagian pasien datang dengan keluhan dan dapat pula tidak bergejala.^{27,28} Penegakan diagnosis hiperkoagulasi pada kanker masih banyak diperdebatkan. Pemeriksaan panel koagulasi berupa peningkatan plasma D-Dimer menjadi penanda aktivitas pembentukan trombus yang telah terdegradasi oleh plasmin. Nilai D-Dimer belum menjadi penanda yang spesifik pada kanker karena sel tumor berinteraksi dengan berbagai prokoagulan

lain. Berdasarkan data tersebut apabila ditemukan manifestasi klinis tromboemboli vena seperti DVT dan PE maka baku emas penegakan diagnosis adalah berdasarkan pencitraan.²⁹ Sebuah penilaian yang dapat digunakan memprediksi VTE pada pasien yang akan menjalani kemoterapi dikembangkan oleh Khorana dkk menggunakan parameter klinis dan laboratorium yang ditunjukkan pada Gambar 5.^{11,30}

Karakteristik pasien		Skor risiko
Jenis kanker		
Risiko sangat tinggi (abdomen, pankreas)		2
Risiko tinggi (paru, limfoma, ginekologi, testis, urologi)		1
Trombosit prekemoterapi > 350.000/uL		1
Hemoglobin < 10 g/L atau penggunaan eritrosit growth factors		1
Lekosit prekemoterapi > 11.000/uL		1
IMT > 35 kg/m ²		1
Skor	Kategori	Risiko VTE
0	Rendah	0,3-0,8%
1-2	Sedang	1,8-2,1%
≥ 3	Tinggi	6,7-7,1%

Gambar 5. Skor prediksi risiko VTE^{6,14}

Risiko tinggi kejadian VTE apabila didapatkan skor ≥ 3 . Faktor risiko yang telah dibentuk dapat mengidentifikasi pasien kanker yang berisiko tinggi untuk kejadian tromboemboli dengan menggabungkan beberapa variabel klinis dan laboratorium. Skor risiko VTE ini diperoleh dari kohort 2.701 pasien yang kemudian divalidasi pada 1.365 pasien. Angka kejadian VTE 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%.³¹ Parameter yang digunakan memberikan spesifitas dan sensitivitas yang cukup baik untuk menilai risiko kejadian VTE termasuk dalam pertimbangan pemberian profilaksis.^{33,30}

Manifestasi klinis VTE yang biasa ditemukan berupa DVT dan PE. Pada DVT bekuan darah biasanya terjadi pada ekstremitas tetapi dapat juga ditemukan pada abdomen atau kranial. Gejala akan melibatkan organ terkait seperti kaki, pergelangan bahkan seluruh ekstremitas atas dan bawah berupa nyeri, edema, diskolorisasi kulit dan hangat. Pada PE terbentuk bekuan darah divaskular paru dengan gejala berupa sesak napas, nyeri dada, batuk/batuk darah dan peningkatan nadi.^{27,28} Armand Trousseau pada awal tahun 1865 mengungkapkan sindrom Trousseau berupa gejala klinis hiperkoagulasi yang

terjadi pada pasien keganasan. Hiperkoagulasi sangat umum ditemukan pada pasien kanker sehingga apabila ditemukan klinis DVT/PE pada pasien tanpa risiko yang nyata maka dapat dipikirkan sebuah gejala keganasan.²⁹

Del Conde dkk melaporkan nilai plasma TF pada kanker paru jenis *Giant cell carcinoma* dalam bentuk sindrom Trousseau meningkat 41 kali lipat dibandingkan pasien tanpa kanker. Beberapa penanda biologi lain seperti sitokin yang berperan berupa IL-1, TNF- α dan IL-6, atau prokoagulan kanker dan TF, meningkat sesuai dengan histopatologi kanker. Hal ini mendukung teori bahwa TF berasal dari sel kanker sebagai pencetus DVT dan PE.³³ Peningkatan IL-1 dan TNF- α memberikan perbedaan bermakna pada kejadian trombotik. Peningkatan fibrinogen dan faktor VIII menjadi faktor risiko trombotik.³³ Trombotik menjadi faktor prognostik dan kesintasan yang menurun pada pasien kanker paru.²⁶

Penelitian yang dilakukan di RS Persahabatan tahun 2014 oleh Majidiah dkk insidens DVT terjadi pada jenis kanker paru adenokarsinoma (57,7%) dan terdapat hubungan yang bermakna dengan peningkatan nilai D-Dimer >500. Proporsi kejadian DVT mencapai 23,1% menggunakan penapisan skor Wells.³⁴ Gambaran hiperkoagulasi pada KPKBSK mendapatkan kelainan hemostasis berupa pemendekan PT (7,4%), peningkatan aktivitas protrombin (33,3%), penurunan INR (51,9%), pemendekan aPTT (22,2%), dan peningkatan D-dimer (55,6%). Kejadian hiperkoagulasi cenderung lebih tinggi pada kelompok pasien dengan stage IV (OR 1,27), kelompok yang mendapat terapi antikanker (OR 6,53) dan kelompok dengan kondisi penyerta (OR 1,66). Tidak didapatkan kecenderungan peningkatan kejadian hiperkoagulasi pada kelompok dengan jenis sito/histopatologi adenokarsinoma (OR 0,50).^{24,35}

TATA LAKSANA

Terapi Inisial

Penanganan VTE bertujuan mengurangi morbiditas, mortalitas dan meningkatkan kualitas hidup. Pilihan standar terhadap VTE terdiri atas *low molecular weight heparin* (LWMH) atau *unfractionated heparin* (UFH) dilanjutkan dengan antikoagulan oral

berupa antagonis vitamin K (VKA). Terapi inisial trombotik terkait kanker yang akut meliputi LWMH, UFH dan fondaparinux. Pasien dengan keganasan memiliki kejadian yang tinggi terhadap rekurensi VTE dan risiko perdarahan selama pemberian VKA. Pedoman *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) dan *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN) merekomendasikan LWMH dibandingkan VKA sebagai terapi VTE pada pasien kanker seperti dijelaskan pada Gambar 6.^{2,36}

Pada penelitian analitik oleh Lyman dkk tidak didapatkan perbedaan efikasi yang bermakna antara LWMH dengan UFH pada pasien kanker. Secara klinis penggunaan LWMH lebih disukai karena praktis dan aman. Sejauh ini penggunaan LWMH banyak menggantikan UFH dan VKA sebab LWMH dapat diberikan secara rawat jalan dan tidak memerlukan evaluasi yang ketat seperti UFH. Terapi LWMH menjadi pilihan pasien trombositopenia dan praktis karena dosis tunggal harian subkutan. Penggunaan LWMH menunjukkan penurunan mortalitas pada evaluasi 3 bulan pasca-terapi yang diprediksi tidak hanya akibat resolusi trombus tetapi juga efek antineoplastik. Fondaparinux dengan dosis tunggal harian serupa dengan LWMH masih terbatas digunakan pada pasien kanker akibat masa paruh yang panjang yakni 17-21 jam, keterbatasan agen reversal dan 100% difiltrasi di ginjal. Terapi UFH masih menjadi pilihan antikoagulan pada pasien dengan gangguan ginjal.^{36,38}

Terapi Jangka Panjang

Berdasarkan pedoman internasional, LWMH menjadi pilihan terapi antikoagulan pasca VTE selama 3 bulan. Terapi LWMH dapat digunakan rutin selama 6-12 bulan atau lebih pada pasien neoplastik, pasien kemoterapi atau trombotik rekuren. Pemberian VKA masih menjadi pilihan utama profilaksis atau terapi jangka panjang pada pasien VTE non-kanker.³² *Novel oral anticoagulant* (NOAC) seperti rivaroxaban, apixaban dan edoxaban sebagai penghambat faktor X dan penghambat trombin memiliki kelebihan berupa interaksi yang minimal terhadap makanan dan tidak memerlukan pemantauan *international normalized ratio* (INR). Antikoagulan jenis ini belum direkomendasikan.³⁷

	NCCN 2014	ASCO 2014
Acute management		
LMWH	Dalteparin 200 U/kg OD Enoxaparin 1 mg/kg BID	Recommended for the initial 5–10 days of treatment for DVT and PE in patients with CrCl>30 mL/min
Fondaparinux	5 mg (<50 kg), 7.5 mg (50–100 kg) 10 mg (>100 kg) OD	
UFH	APTT-adjusted infusion (target APTT 2–2.5× control)	
Chronic management		
LMWH	Recommended for first 6 months as monotherapy without warfarin in patients with proximal DVT or PE and metastatic or advanced cancer.	Recommended for long-term therapy for DVT and PE
Warfarin	2.5–5 mg every day initially with dynamic dosing strategy (INR value targeted at 2–3)	Acceptable for long-term therapy if LMWH is not available. (target INR, 2–3)
NOACs		Not recommended
Duration of therapy	Minimum 3 months	At least 6 months Extended anticoagulation with LMWH or VKA beyond 6 months for patients with: <ul style="list-style-type: none"> – metastatic disease – receiving chemotherapy – recurrent thrombosis

Gambar 6. Pedoman tatalaksana VTE pada pasien kanker³⁷

Sebuah uji klinis CLOT pasien kanker dengan VTE akut membandingkan kelompok yang menerima LMWH dan VKA. Probabilitas rekurensi VTE selama pengamatan 6 bulan ditemukan sebesar 17% pada VKA dan 9% pada LMWH. Efek samping berupa perdarahan mayor dan minor sebesar 16% pada LMWH dan 19% pada VKA.³⁹ Pada terapi VKA dibutuhkan perhatian khusus terhadap evaluasi INR, penyerapan yang dipengaruhi makanan serta trombositopenia. Kendala utama pemakaian VKA pada pasien kanker memberikan efektivitas 3x lebih rendah terhadap kejadian berulang VTE walaupun evaluasi INR masih dalam rentang dosis terapi.³⁷

Penggunaan LMWH dapat diberikan sebagai terapi VTE akut atau terapi jangka panjang, namun jika tidak tersedia maka ASCO 2014 memberikan pilihan VKA dengan target INR 2–3. Pemberian antikoagulan profilaksis pada pasien kanker paru selalu dengan pertimbangan antara risiko VTE dengan risiko perdarahan. Mekanisme status hiperkoagulasi pada kanker paru masih belum dapat dijelaskan. Informasi terhadap patofisiologi kondisi ini diharapkan dapat memberikan pemahaman terhadap penapisan, diagnosis, tata laksana dan pencegahan kejadian komplikasi tromboemboli pada pasien kanker paru.²⁰

KESIMPULAN

Kejadian hiperkoagulasi meningkat pada kanker paru dipengaruhi oleh karakteristik kanker, kondisi pasien dan kondisi penanganan terkait kanker. Manifestasi klinis trombotik dapat bervariasi terutama trombotik vena seperti VTE dan PE yang menurunkan angka kesintasan kanker paru. Hiperkoagulasi akibat kanker didominasi oleh aktivasi TF sebagai prokoagulan yang berperan dalam proses pertumbuhan, angiogenesis dan metastasis.

Penapisan hiperkoagulasi pada kanker paru masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan stratifikasi risiko pada setiap pasien kanker paru. Diagnosis hiperkoagulasi pada kanker memerlukan pemeriksaan penunjang berupa laboratorium dan pemeriksaan radiologis. Tatalaksana dan terapi profilaksis hiperkoagulasi pada pasien kanker dapat menurunkan komplikasi, morbiditas serta meningkatkan kualitas hidup.

DAFTAR PUSAKA

1. Lee AY. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer Treat Rev.* 2002;28:137–40.
2. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med*

- Insights Oncol. 2014;8:129–37.
3. Sato T, Tsujino I, Ikeda D, Ieko M, Nishimura M. Trousseau's syndrome associated with tissue factor produced by pulmonary adenocarcinoma. *Thorax*. 2006;61:1009-10.
 4. Caine GJ, Stonelakey PS, Lip GYH, Sean T. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4:465-73.
 5. Vitale C, D'Amato M, Calabrò P, Stanziola AA, Mormile M, Molino A. Venous thromboembolism and lung cancer: a review. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10:28.
 6. Kyriazi V, Theodoulou T. Assessing the risk and prognosis of thrombotic complications in cancer patients. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:1286–95.
 7. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindie r MJ, Osanto S, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66.329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4:529–35.
 8. Kadlec B, Skrickova J, Merta Z, Dusek L, Jarkovsky J. The incidence and predictors of thromboembolic events in patients with lung cancer. *Sci World J*. 2014;1-9.
 9. Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:1552–7.
 10. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res*. 2010;125:490–3.
 11. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer*. 2011;117:1334–49.
 12. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth* 2014;58:515-23.
 13. White RH. Identifying risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125:2051-3.
 14. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:4839-47.
 15. Karimi M, Cohan N. Cancer-Associated Thrombosis. *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4:78-82.
 16. Turpie AG, Esmon C. Venous and arterial thrombosis pathogenesis and the rationale for anticoagulation. *Thromb Haemost* 2011;105: 586–96.
 17. Zhou Y-X, Yang Z-M, Feng J, Shan Y-J, Wang W-L, Mei Y-Q: High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2013;34:3701-4.
 18. Lima LG, Monteiro RQ. Activation of blood coagulation in cancer implications for tumour progression. *Biosci Rep*. 2013;33:701-10.
 19. Yapijakis C, Bramosi A, Nixon AM, Ragos V, Vairaktaris E. The interplay between hemostasis and malignancy: the oral cancer paradigm. *Anticancer Res*. 2012;32:1791-800.
 20. Caine GJ, Stonelakey PS, Lip GYH, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4:465–73.
 21. Yusuf M, Gupta A, Kumar A, Afreen S, Ambreen K, Mi-shra B. Evaluation of clinical outcome of cancer related thrombophilia: a review. *Biomed Res*. 2010;21:81-86.
 22. Yang Y, Zhou Z, Niu XM, Li ZM, Chen ZW, Jian H, et al. Clinical analysis of postoperative venous thromboembolism risk factors in lung cancer patients. *J Surg Oncol*. 2012;106:736-41.
 23. Sandén, P., Svensson, P.J. & Sjölander, A. Venous thromboembolism and cancer risk. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43:68-73.
 24. Eppy, Harsal A, Amin Z, Nainggolan G, Atmakusuma D. Hiperkoagulasi pada pasien kanker paru bukan sel kecil. *Maj Kedokt Indon*. 2007;57(2):41-6.
 25. Hisada Y, Geddings JE, Ay C, Mackman N. Venous thrombosis and cancer: from mouse models to clinical trials. *J Thromb Haemost* 2015;13:1372–82.
 26. de Meis E, Pinheiro VR, Zamboni MM, Guedes MT, Castilho IA, Martinez MM, et al. Clotting, immune system, and venous thrombosis in lung adenocarcinoma patients: a prospective study. *Cancer Invest*. 2009;27:989–97.

27. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2008;6:601–8.
28. Connolly GC, Dalal M, Lin J, Khorana AA. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;78:253-8.
29. Mirshahi S, Pritchard LL, Pocard M, Mirshahi M, Soria J. Pathogenesis and diagnosis of venous hypercoagulable states in cancer. *J Hematol Thrombo Dis*. 2015;3:1-4.
30. Alok A, Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:4839-47.
31. Kurniawan A. Patogenesis, diagnosis dan penatalaksanaan tromboemboli vena pada kanker. *Indonesian Journal of Cancer*. 2013;7:103-10.
32. Lyman GH, Khorana AA. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem. *J Clin Oncol*. 2009:4821-6.
33. Del Conde I, Bharwani LD, Dietzen DJ, Pendurthi U, Thiagarajan P, López JA. Microvesicle-associated tissue factor and Trousseau's syndrome. *J Thromb Haemost*. 2007;5:70-4.
34. Majidiah F, Sjahrudin E, Andarini SL. Trombosis vena dalam pada pasien kanker paru berdasar kriteria wells. *J Respir Indo*. 2014; 34:1-10.
35. Tas F, Kilic L, Serilmez M, Keskin S, Sen F, Duranyildiz D. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in lung cancer. *Respir Med*. 2013;107:451-7.
36. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2189-204.
37. Ikushima S, Ono R, Fukuda K, Sakayori M, Awano N, Kondo K. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *JJCO*. 2016;46:204–8.
38. Lee AY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol*. 2005;128:291-302.
39. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25.