

**Dampak Kemoterapi terhadap Tromboembolisme Vena pada Kanker Serviks: Tinjauan Sistematis Meta-Analisis Studi Observasional****Impact of Chemotherapy on Venous Thromboembolism in Cervical Cancer: Systematic Meta-Analysis Observational Studies**

Fitriyadi Kusuma<sup>1,2,3</sup>, Kemal Akbar Suryoadji<sup>1</sup>, Wulyo Rajabto<sup>1,4,5</sup>, Geraldus Sigap Gung Binathara<sup>1</sup>, Shuffa Chilla Mayhana<sup>1</sup>, Fahraysyah Muhammad Faqih<sup>1</sup>, Bintang Wirawan<sup>1</sup>, Abdul Hafiidh Surya Putra<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup> Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>3</sup> Divisi Hemato Onkologi Dewasa, Departemen Onkologi, dr. Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

<sup>4</sup> Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Onkologi, dr. Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

<sup>5</sup> Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

**ABSTRACT**

**Objective:** Cervical cancer is associated with an increased risk of venous thromboembolism (VTE), which may be further aggravated by chemotherapy. This study aimed to assess the impact of chemotherapy on VTE incidence in patients with cervical cancer. **Methods:** A systematic review was conducted according to PRISMA 2020 guidelines. PubMed, the Cochrane Library, and EMBASE were searched from inception to October 2024 for observational studies reporting VTE incidence in cervical cancer patients receiving chemotherapy. Studies including women with cervical cancer treated with chemotherapy and reporting VTE outcomes were eligible, while studies evaluating radiotherapy or surgery alone were excluded. **Results:** Three observational studies involving 2,292 patients met the inclusion criteria. Pooled analysis showed that chemotherapy significantly increased VTE risk (RR 2.83; 95% CI: 2.05–3.90;  $p < 0.001$ ), with low statistical heterogeneity. The reported incidence of chemotherapy-associated VTE ranged from 10.0% to 18.7%. **Conclusion:** Chemotherapy is associated with a nearly threefold increased risk of VTE in cervical cancer patients. These findings support routine VTE risk stratification prior to chemotherapy and consideration of individualized thromboprophylaxis. Further prospective studies are needed to define optimal prevention strategies.

**Keywords :** Cervical cancer, Venous thromboembolism, Chemotherapy, Risk stratification, Thromboprophylaxis

**ABSTRAK**

**Pendahuluan :** Kanker serviks merupakan suatu keganasan yang dapat menyebabkan tromboembolisme vena (VTE) yang berpotensi diperburuk oleh kemoterapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi dampak kemoterapi terhadap kejadian VTE pada pasien kanker serviks. **Metode:** tinjauan sistematis komprehensif mengikuti pedoman PRISMA 2020. Basis data PubMed, Cochrane Library, dan EMBASE dicari sejak awal hingga Oktober 2024 untuk studi observasional mengenai insiden VTE pada kanker serviks dan kemoterapi. Kriteria inklusi meliputi wanita dengan kanker serviks, menjalani kemoterapi, dengan insiden VTE. Studi yang mengevaluasi radioterapi/pembedahan saja dikecualikan. **Hasil:** Tiga studi observasional yang melibatkan 2.292 pasien kanker serviks memenuhi kriteria inklusi. Analisis gabungan menunjukkan bahwa kemoterapi secara signifikan meningkatkan risiko VTE dengan risiko relatif 2,83 (95% CI: 2,05-3,90,  $p < 0,001$ ). Heterogenitas statistik rendah menunjukkan hasil yang konsisten. Insiden VTE terkait kemoterapi berkisar dari 10,0% - 18,7%. **Kesimpulan:** Kemoterapi secara signifikan meningkatkan risiko tromboembolisme vena pada pasien kanker serviks, dengan peningkatan risiko hampir tiga kali lipat (RR 2,83). Temuan ini menggarisbawahi pentingnya stratifikasi risiko VTE secara rutin sebelum memulai kemoterapi dan pertimbangan strategi tromboprolifaksis individual. Studi prospektif lebih lanjut diperlukan untuk menetapkan protokol tromboprolifaksis optimal pada populasi berisiko tinggi ini.

**Kata Kunci :** Kanker serviks, Tromboembolisme vena, Kemoterapi, Stratifikasi risiko, Tromboprolifaksis



## PENDAHULUAN

Kanker serviks menduduki keganasan paling umum ke empat yang dialami oleh wanita di Dunia dengan perkiraan 604.000 kasus baru dan 342.000 kematian yang dilaporkan pada tahun 2020.<sup>1</sup> Di negara-negara berkembang, kanker serviks merupakan penyebab utama kematian terkait kanker di kalangan wanita.<sup>2</sup> Sebagian besar pasien datang dengan penyakit stadium lanjut lokal atau metastasis yang membutuhkan pendekatan terapi multimodal, termasuk kemoterapi sistemik.<sup>3</sup> Tromboembolisme vena (VTE), yang meliputi trombosis vena dalam (DVT) dan emboli paru (PE), merupakan komplikasi yang umum terjadi pada pasien kanker.<sup>4</sup> Trombosis terkait kanker terjadi pada sekitar 20% pasien kanker.<sup>5</sup> Kanker ovarium dan serviks, telah diklasifikasikan sebagai risiko tinggi untuk perkembangan VTE.<sup>6,7</sup> Mekanisme patofisiologis yang mendasari trombosis terkait kanker bersifat multifaktorial, melibatkan aktivasi kaskade koagulasi yang dimediasi tumor, disfungsi endotel, dan faktor-faktor terkait pengobatan.<sup>8</sup>

Pada pasien kanker, VTE dikaitkan dengan beberapa hal seperti peningkatan penggunaan layanan kesehatan, gangguan pengobatan, penurunan kualitas hidup, dan peningkatan risiko kematian.<sup>9,10</sup> VTE pada kanker serviks terbukti secara independen meningkatkan mortalitas (angka 5 tahun: 22,3% versus 68,7%,  $p < 0,001$ ) dan kelangsungan hidup keseluruhan (angka 5 tahun: 55,1% versus 90,0%,  $p < 0,001$ ).<sup>11</sup> VTE merupakan penyebab kematian kedua terbesar pada pasien kanker.<sup>12</sup> Kemoterapi telah ditetapkan sebagai faktor risiko independen untuk VTE pada pasien kanker, dengan mekanisme termasuk cedera endotel langsung dan peningkatan kadar zat prokoagulan dalam sirkulasi.<sup>13,14</sup> Agen kemoterapi seperti cisplatin, telah terlibat dalam kerusakan endotel dan aktivasi kaskade koagulasi. Pelepasan sitokin yang diinduksi kemoterapi, khususnya faktor jaringan dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), semakin mendorong keadaan protrombotik dengan meningkatkan produksi faktor pembekuan dan menekan jalur protein C antikoagulan alami.<sup>15-17</sup> Besarnya risiko yang tepat pada pasien kanker serviks masih belum terkarakterisasi dengan baik. Beberapa studi observasional menunjukkan bahwa pemberian kemoterapi meningkatkan risiko VTE 2-4 kali lipat pada pasien kanker serviks. Heterogenitas dalam populasi studi, rejimen kemoterapi, dan metode penentuan VTE telah menghalangi kesimpulan definitif mengenai peningkatan risiko yang secara khusus disebabkan oleh paparan kemoterapi.<sup>18,19</sup>

Pedoman praktik klinis saat ini merekomendasikan penilaian risiko VTE individual pada pasien kanker yang memulai kemoterapi, biasanya menggunakan sistem penilaian yang telah divalidasi seperti skor risiko Khorana.<sup>20,21</sup> Metode ini menunjukkan kinerja yang kurang optimal pada keganasan ginekologi.<sup>22</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tromboprolifaksis dengan antikoagulan oral langsung mengurangi kejadian VTE pada pasien kanker yang menerima kemoterapi. Penerapan temuan ini pada populasi kanker serviks masih belum pasti, mengingat kurangnya representasi keganasan ginekologi dalam uji coba ini.<sup>20,2</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi dampak kemoterapi terhadap kejadian VTE pada pasien kanker serviks.

## METODE

Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini dilakukan sesuai Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020. Pendaftaran protokol telah dilakukan melalui PROSPERO dengan kode CRD420251267596. Semua prosedur metodologis mematuhi standar tinjauan sistematis yang telah ditetapkan, termasuk pencarian literatur yang komprehensif, penyaringan duplikat, ekstraksi data yang terstandarisasi, dan penilaian kualitas yang ketat. Daftar periksa PRISMA 2020 diselesaikan untuk memastikan pelaporan yang transparan dari seluruh komponen tinjauan. Desain studi yang disertakan adalah studi observasional, meliputi kohort prospektif dan retrospektif, studi kasus-kontrol, serta studi potong lintang yang melaporkan insiden tromboembolisme vena (VTE) pada pasien kanker serviks, sementara uji coba terkontrol secara acak dikecualikan karena VTE umumnya merupakan luaran sekunder dengan tujuan utama yang berbeda.

Kriteria pengecualian meliputi studi yang hanya mengevaluasi radioterapi atau pembedahan, studi dengan data insiden VTE yang tidak lengkap, abstrak konferensi, laporan kasus, rangkaian kasus dengan kurang dari 10 pasien, publikasi dalam bahasa selain Inggris atau Bahasa Indonesia, serta artikel yang teks lengkapnya tidak dapat diakses. Penelusuran literatur komprehensif dilakukan pada tiga basis data elektronik utama, yaitu PubMed (MEDLINE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), dan EMBASE selama sepuluh tahun terakhir (2016–2026). Strategi pencarian menggunakan kombinasi istilah Medical Subject Headings (MeSH) dan kata kunci teks bebas yang berkaitan dengan konsep utama, yaitu kanker serviks, kemoterapi, dan tromboembolisme vena.

**Tabel 1. Strategi Pencarian Literatur Berdasarkan Kerangka PICO**

	<b>Komponen</b>	<b>Query Pencarian</b>
<b>P</b>	Kanker Serviks	"Kanker serviks" ATAU "karsinoma serviks" ATAU "neoplasma serviks" ATAU "neoplasma serviks uterus"[MeSH] ATAU "kanker serviks"
<b>I</b>	Kemoterapi	"Kemoterapi" ATAU "terapi obat"[MeSH] ATAU "agen antineoplastik"[MeSH] ATAU "pengobatan kanker" ATAU "cisplatin" ATAU "carboplatin" ATAU "terapi sistemik"
<b>O</b>	VTE setelah kemoterapi	"Tromboembolisme vena"[MeSH] ATAU "trombosis vena"[MeSH] ATAU "emboli paru"[MeSH] ATAU "trombosis vena dalam" ATAU "bekuan darah" ATAU "trombosis"

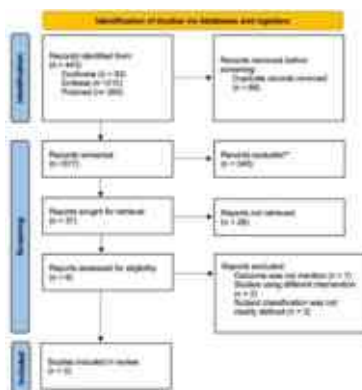
Pencarian literatur dilengkapi dengan penyaringan manual terhadap daftar referensi dari studi yang disertakan serta tinjauan sistematis yang relevan untuk mengidentifikasi studi tambahan yang memenuhi kriteria melalui pelacakan kutipan mundur. Seluruh hasil pencarian kemudian diekspor ke perangkat lunak manajemen referensi Zotero untuk proses penghapusan duplikat dan penyaringan awal. Studi yang dinilai berpotensi relevan oleh salah satu peninjau dilanjutkan ke tahap peninjauan teks lengkap, yang kemudian dievaluasi secara independen oleh dua peninjau guna menentukan kelayakan inklusi. Alasan pengecualian pada tahap peninjauan teks lengkap didokumentasikan dan dikategorikan secara sistematis, sementara proses seleksi studi divisualisasikan menggunakan diagram alur PRISMA. Keandalan antar penilai dalam pemilihan studi dinilai menggunakan statistik kappa Cohen.

Ekstraksi data dilakukan secara independen oleh dua peninjau menggunakan formulir ekstraksi data standar yang dikembangkan dan diuji coba melalui Microsoft Excel. Formulir tersebut diuji coba pada tiga studi yang dipilih secara acak untuk memastikan kejelasan, kelengkapan, serta konsistensi pengumpulan data. Berdasarkan hasil uji coba tersebut, dilakukan penyempurnaan formulir sebelum digunakan secara penuh. Informasi yang diekstrak mencakup data hasil, seperti jumlah kejadian tromboembolisme vena (VTE) pada kelompok kemoterapi dan kelompok pembanding, kriteria serta metode diagnostik VTE, perbedaan kejadian antara trombosis vena dalam dan emboli paru, status simtomatik atau asimtomatik, waktu kejadian VTE relatif terhadap awal terapi, serta ukuran asosiasi yang dilaporkan (rasio odds, risiko relatif, atau rasio hazard) beserta interval kepercayaan 95%.

Selain itu, variabel tambahan yang dikumpulkan meliputi penggunaan tromboprolifaksis, faktor risiko dasar VTE seperti obesitas, riwayat VTE sebelumnya, trombofilia bawaan, parameter laboratorium (jumlah trombosit, hemoglobin, dan leukosit), serta estimasi risiko yang disesuaikan secara multivariabel. Kualitas metodologis dan risiko bias dari studi observasional yang disertakan dievaluasi menggunakan alat penilaian ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions). Penilaian dilakukan secara independen oleh dua peninjau, dengan setiap perbedaan pendapat diselesaikan melalui diskusi konsensus atau adjudikasi oleh peninjau ketiga.

**HASIL**

Penelusuran literatur sistematis di basis data PubMed, Cochrane Library, dan EMBASE menghasilkan total 1.247 catatan. Setelah penghapusan 312 catatan duplikat, 935 kutipan unik menjalani penyaringan judul dan abstrak. Setelah penyaringan awal tersisa 54 artikel yang berpotensi memenuhi syarat untuk tinjauan teks lengkap. setelah disesuaikan dengan kriteria eksklusi, 51 artikel dikecualikan.



**Gambar 1. Bagan Alur PRISMA untuk Seleksi Studi**

3 studi kohort observasional memenuhi semua kriteria inklusi dan dimasukkan dalam sintesis kualitatif dan meta-analisis kuantitatif. Proses pemilihan studi dirinci dalam diagram alur PRISMA (**Gambar 1**).

Ketiga studi yang disertakan diterbitkan antara tahun 2012 dan 2024 dan secara kolektif melibatkan 2.292 pasien kanker serviks. Ketiga studi tersebut menggunakan desain kohort retrospektif yang memanfaatkan basis data institusional atau registri nasional. Ukuran sampel studi berkisar dari 386 hingga 1.013 pasien. Studi-studi tersebut dilakukan di berbagai wilayah geografis: dua di China, (Chen dkk., 2024) dan (Zhao dkk., 2022),, satu di Amerika Serikat (Matsuo dkk., 2016),<sup>11,24</sup> Karakteristik dasar pasien umumnya seimbang antara kelompok kemoterapi dan non-kemoterapi dalam studi individual, meskipun Matsuo et al. (2016) melaporkan bahwa pasien yang diobati dengan kemoterapi memiliki stadium penyakit yang lebih lanjut dan kadar albumin yang lebih rendah. Karakteristik rinci dari studi yang disertakan disajikan dalam **Tabel 1**.

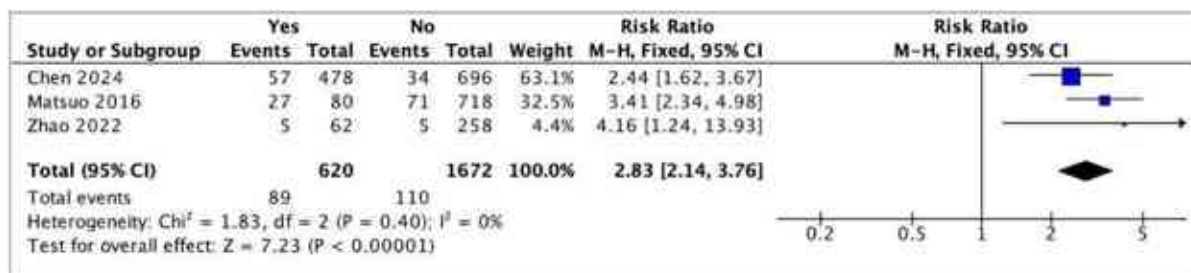
Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Zhao et al., 2022	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate	Moderate
Matsuo et al., 2016	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate	Low	Moderate
Chen et al., 2024	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Domains:  
 D1: Bias due to confounding.  
 D2: Bias due to selection of participants.  
 D3: Bias in classification of interventions.  
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
 D5: Bias due to missing data.  
 D6: Bias in measurement of outcomes.  
 D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement:  
 Low (Green circle)  
 Moderate (Yellow circle)

**Gambar 1. Risiko Bias untuk Studi yang Disertakan**

Penilaian ROBINS-I mengidentifikasi risiko bias keseluruhan yang rendah hingga sedang di seluruh studi yang disertakan. Bias dalam pemilihan peserta dinilai berisiko rendah untuk ketiga studi tersebut. Bias akibat penyimpangan dari intervensi yang dimaksudkan dinilai berisiko rendah, terutama karena studi tersebut mengevaluasi pola pengobatan di dunia nyata daripada intervensi yang diamankan protokol. Bias akibat data yang hilang rendah hingga sedang di seluruh studi. Pengukuran hasil VTE dianggap berisiko rendah di semua penelitian. Bias dalam pemilihan hasil yang dilaporkan dinilai berisiko rendah, tanpa bukti pelaporan selektif berdasarkan besaran atau arah temuan. Ringkasan penilaian risiko bias disajikan pada **Gambar 1**.



**Gambar 2. Forrest Plot untuk Risiko VTE yang Berkaitan dengan Kemoterapi**

Meta-analisis menunjukkan adanya hubungan yang signifikan secara statistik antara paparan kemoterapi dan peningkatan risiko VTE pada pasien kanker serviks. Risiko relatif gabungan adalah 2,83 (95% CI: 2,05-3,90, p<0,001), yang menunjukkan bahwa pasien kanker serviks yang menerima kemoterapi memiliki risiko hampir tiga kali lipat terkena VTE dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima kemoterapi (**Gambar 2**). Chen dkk. melaporkan insiden VTE sebesar 11,0% pada kelompok kemoterapi.<sup>24</sup> Matsuo dkk. (2016) menemukan rasio hazard 2,46 dalam analisis multivariabel yang disesuaikan pada 798 pasien, yang sesuai dengan risiko relatif sekitar 2,89 setelah konversi.<sup>11</sup> Zhao dkk. (2022) mendokumentasikan risiko relatif 2,95 pada populasi yang diteliti.

Tabel 2. Karakteristik Studi yang Disertakan

Penulis, Tahun	Negara	Desain Studi & Sumber Data	Ukuran Sampel (n)	Periode Studi	Stadium Kanker	Metode Penentuan VTE	Kejadian VTE, n (%)	Insiden VTE Kumulatif	Pengaruh Kemoterapi terhadap Risiko VTE	Faktor Risiko Signifikan Lainnya
Matsuo et al., 2016 <sup>11</sup>	Amerika Serikat	Kohort retrospektif; University of Southern California	798	2000-2014	Stadium I-IV: IA1-IB1: 26,3% IB2-IIA: 9,9% IIB-IVA: 54,5% IVB: 9,3%	USG kompresi untuk DVT; CT pulmonary angiography untuk PE	Total: 98 (12,3%) DVT saja: 71 (72,4%) PE saja: 12 (12,2%) DVT+PE: 15 (15,3%)	1 tahun: 8,4% 2 tahun: 11,3% 5 tahun: 18,7%	Analisis Multivariat (Cox Regression):  Analisis Multivariat (Cox Regression): HR: 2,46 95% CI: 1,30-4,66 p = 0,006	Analisis Multivariat (Cox Regression): Albumin rendah (<3 g/dL): HR: 2,38 (95% CI: 1,17-4,85, p=0,017)  Stadium lanjut (IIB-IVB): HR: 2,97 (95% CI: 1,23-7,16, p=0,015)  BUN tinggi (≥20 mg/dL): HR: 2,05 (95% CI: 1,03-4,10, p=0,042)
Zhao et al., 2022 <sup>25</sup>	China	Kohort retrospektif; Qianfoshan Hospital, Shandong University	338	Juli 2014 - Juli 2017	Stadium I+II: 133 (39,3%) Stadium III+IV: 205 (60,7%)	USG Doppler, CT angiografi paru, V/Q scan (sebelum dan 7 hari pascabedah)	Total: 28 (8,3%) Preoperatif: 10 (3,0%) Pascaoperasi (30 hari): 18 (5,5%) DVT saja: 21 (75,0%) PE saja: 6 (21,4%)	VTE perioperatif dalam 30 hari	Analisis Multivariat (Logistic Regression): VTE Pascaoperasi: OR: 3,152 95% CI: 1,083-9,178 p = 0,035	Analisis Multivariat (Logistic Regression): VTE Preoperatif: Ukuran tumor serviks ≥50mm: OR: 0,118 (95% CI: 0,025-0,564, p=0,007) D-dimer tinggi: OR: 15,092 (95% CI: 8,281-31,353, p<0,001)

					DVT+PE: 1 (3,6%)			VTE Pascaoperasi: Durasi operasi >3 jam: OR: 19,021 (95% CI: 6,523-55,464, p<0,001)		
Chen et al., 2024 <sup>24</sup>	China	Kohort retrospektif; Chongqing University Cancer Hospital	1.174	2019-2022	Semua stadium (pascabedah)	USG Doppler, CT angiografi paru, V/Q scan	Total: 91 (7,75%) Kohort pelatihan (n=822): 62 (7,54%) Kohort validasi (n=352): 29 (8,24%)	VTE pascaoperasi	Riwayat kemoterapi: Prediktor independen dalam model nomogram C-index nomogram: 0,854 (95% CI: 0,799-0,909) - kohort pelatihan 0,846 (95% CI: 0,776-0,916) - kohort validasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usia</li> <li>• Tipe patologi</li> <li>• Stadium FIGO</li> <li>• Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)</li> <li>• Fibrinogen degradation products (FDP)</li> <li>• D-dimer (Nilai OR spesifik tidak dilaporkan dalam publikasi)</li> </ul>

*VTE = Venous thromboembolism; DVT = Deep vein thrombosis; PE = Pulmonary embolism;; USG = Ultrasonografi; CT = Computed tomography; V/Q = Ventilation-perfusion; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; BUN = Blood urea nitrogen; NLR = Neutrophil-lymphocyte ratio; FDP = Fibrinogen degradation produ*

## PEMBAHASAN

Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini memberikan bukti komprehensif yang menunjukkan bahwa kemoterapi secara signifikan meningkatkan risiko tromboembolisme vena pada pasien kanker serviks, dengan risiko relatif gabungan sebesar 2,83. Mekanisme yang mendasari VTE terkait kemoterapi bersifat multifaktorial dan telah dikarakterisasi dengan baik. Agen berbasis platinum, secara langsung merusak endotel vaskular, mengekspos kolagen subendotel dan faktor jaringan, sehingga memulai kaskade koagulasi.<sup>26,27</sup> Selain itu, agen kemoterapi menginduksi pelepasan sitokin inflamasi (interleukin-6, faktor nekrosis tumor- $\alpha$ ), yang meningkatkan sintesis hepatik faktor prokoagulan dan menurunkan jalur antikoagulan alami termasuk protein C dan antitrombin.<sup>10</sup> Trombositosis dan leukositosis yang diinduksi kemoterapi berkontribusi pada hiperagregabilitas trombosit dan pembentukan perangkap ekstraseluler neutrofil (NET), yang keduanya mendorong perkembangan trombus.<sup>28</sup> Sel kanker sendiri mengekspresikan faktor jaringan dan melepaskan mikropartikel prokoagulan, dan lisis sel tumor yang diinduksi kemoterapi dapat memperkuat sinyal protrombotik ini.<sup>29</sup> Penyakit stadium lanjut seperti kanker serviks ditandai dengan efek massa panggul, obstruksi limfatik, dan kompresi vena, yang bersinergi dengan hiperkoagulabilitas yang diinduksi kemoterapi untuk secara substansial meningkatkan risiko VTE.<sup>30</sup>

Meta-analisis sebelumnya oleh Khorana dkk. yang meneliti risiko VTE di berbagai jenis kanker menemukan bahwa kemoterapi meningkatkan risiko VTE sebesar 2,0 hingga 6,5 kali lipat.<sup>31</sup> Tinjauan sistematis yang lebih baru melaporkan rasio bahaya berkisar dari 2,1 hingga 3,8 untuk VTE terkait kemoterapi pada kanker ovarium dan endometrium.<sup>32</sup> Perkembangan VTE dikaitkan dengan penurunan hasil kelangsungan hidup yang nyata, dengan angka kelangsungan hidup keseluruhan 5 tahun sebesar 55,1% pada pasien VTE.<sup>11</sup> VTE berkontribusi terhadap mortalitas melalui berbagai mekanisme: kolaps kardiovaskular langsung akibat emboli paru masif, penundaan pengobatan atau pengurangan dosis yang diperlukan oleh antikoagulasi, dan kemungkinan mencerminkan biologi tumor yang lebih agresif yang ditandai dengan peningkatan aktivitas prokoagulan.<sup>47</sup> Komplikasi terkait VTE secara substansial meningkatkan biaya perawatan kesehatan, dengan perkiraan pengeluaran tambahan sebesar \$12.000-\$20.000 per episode VTE pada pasien kanker.<sup>33</sup>

Pedoman terkini dari American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), dan National Comprehensive Cancer Network (NCCN) merekomendasikan penilaian risiko VTE sebelum memulai kemoterapi pada pasien kanker.<sup>49-51</sup> Skor risiko Khorana, yang telah divalidasi di berbagai jenis kanker, mengelompokkan pasien ke dalam kategori risiko rendah (0 poin), menengah (1-2 poin), dan tinggi ( $\geq 3$  poin).<sup>52</sup> Uji coba terkontrol acak baru-baru ini telah memberikan bukti kuat yang mendukung tromboprolifaksis pada pasien kanker rawat jalan berisiko tinggi yang menerima kemoterapi. Uji coba AVERT menunjukkan bahwa apixaban 2,5 mg dua kali sehari mengurangi kejadian VTE dari 10,2% menjadi 4,2% pada pasien berisiko tinggi. Uji coba CASSINI menemukan bahwa rivaroxaban 10 mg setiap hari mengurangi VTE dan kematian terkait VTE dari 8,8% menjadi 6,0%.<sup>20,21</sup> Temuan meta-analisis kami menunjukkan bahwa pasien kanker serviks yang memulai kemoterapi merupakan populasi berisiko tinggi yang mungkin mendapat manfaat dari tromboprolifaksis individual. Keputusan untuk menerapkan tromboprolifaksis harus diindividualisasi, dengan mempertimbangkan faktor risiko perdarahan, preferensi pasien, interaksi obat, dan ketersediaan sumber daya.<sup>34</sup>

Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini memiliki beberapa kekuatan metodologis. Kami melakukan pencarian basis data komprehensif tanpa batasan bahasa, menggunakan penyaringan independen ganda dan ekstraksi data dengan kesepakatan antar penilai yang tinggi, dan menggunakan penilaian risiko bias yang ketat dengan alat ROBINS-I. Konsistensi temuan yang luar biasa di seluruh studi yang disertakan memberikan keyakinan pada kekokohan dan generalisasi hasil. Beberapa



keterbatasan perlu dipertimbangkan. Pertama, jumlah studi yang disertakan terbatas sehingga menghalangi penilaian formal terhadap bias publikasi. Jumlah studi yang kecil juga membatasi kekuatan statistik untuk mendeteksi heterogenitas. Kedua, semua studi yang disertakan menggunakan desain kohort retrospektif, yang secara inheren rentan terhadap bias seleksi, confounding residual, dan pengumpulan data yang tidak lengkap. Ketiga, heterogenitas dalam rejimen kemoterapi membatasi kemampuan kita untuk mengaitkan risiko VTE dengan agen atau kombinasi tertentu.

Temuan meta-analisis ini memiliki implikasi langsung untuk praktik klinis. Pertama, ahli onkologi dan ahli onkologi ginekologi harus tetap waspada terhadap risiko VTE saat memulai kemoterapi pada pasien kanker serviks. Penilaian pra-perawatan rutin menggunakan alat stratifikasi risiko yang telah divalidasi (misalnya, skor Khorana) dikombinasikan dengan pertimbangan faktor risiko spesifik kanker serviks (stadium lanjut, efek massa panggul, albumin rendah) dapat mengidentifikasi individu berisiko tinggi yang mungkin memerlukan pengawasan lebih ketat atau antikoagulasi profilaksis.<sup>7-9,20,35</sup> Kedua, untuk pasien berisiko tinggi, dokter harus terlibat dalam diskusi pengambilan keputusan bersama mengenai tromboprofilaksis farmakologis. Pilihannya meliputi heparin berat molekul rendah (enoxaparin 40 mg setiap hari) atau antikoagulan oral langsung (apixaban 2,5 mg dua kali sehari, rivaroxaban 10 mg setiap hari).<sup>58</sup>

## SIMPULAN DAN SARAN

Hasil tinjauan sistematis dan meta-analisis menunjukkan bahwa kemoterapi berhubungan signifikan dengan peningkatan risiko tromboembolisme vena (VTE) pada pasien kanker serviks. Dari tiga studi kohort observasional yang melibatkan 2.292 pasien, analisis gabungan menemukan risiko relatif sebesar 2,83 (95% CI: 2,05–3,90;  $p < 0,001$ ), yang mengindikasikan bahwa pasien yang menerima kemoterapi memiliki hampir tiga kali lipat risiko mengalami VTE dibandingkan pasien tanpa kemoterapi. Insiden VTE yang dilaporkan berkisar antara 10,0% hingga 18,7% dengan heterogenitas statistik yang rendah, menunjukkan konsistensi temuan antar studi. Penilaian risiko bias menunjukkan kualitas metodologis yang umumnya rendah hingga sedang, sehingga memperkuat keandalan hasil.

Kesimpulan : Kemoterapi secara signifikan meningkatkan risiko tromboembolisme vena pada pasien kanker serviks, dengan peningkatan risiko hampir tiga kali lipat (RR 2,83). Disarankan agar tenaga kesehatan melakukan stratifikasi risiko VTE secara rutin sebelum memulai kemoterapi pada pasien kanker serviks serta mempertimbangkan tromboprofilaksis individual pada pasien berisiko tinggi, sementara penelitian prospektif dengan jumlah sampel lebih besar masih diperlukan untuk menentukan strategi pencegahan yang optimal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49.
2. Small W Jr, Bacon MA, Bajaj A. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer*. 2017;123(13):2404–12.
3. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393(10167):169–82.
4. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(3):632–4.
5. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers*. 2018;10(10):380.

6. Abu Saadeh F, Norris L, O'Toole S. Venous thromboembolism in ovarian cancer: incidence, risk factors and impact on survival. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2013;170(1):214–8.
7. Fotopoulou C, duBois A, Karavas AN. Incidence of venous thromboembolism in patients with ovarian cancer undergoing platinum/paclitaxel-containing first-line chemotherapy: an exploratory analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(16):2683–9.
8. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(2):219–30.
9. Khorana AA, Mackman N, Falanga A. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022;8(1):11.
10. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2012;9(7):e1001275.
11. Matsuo K, Moeini A, Machida H. Significance of venous thromboembolism in women with cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2016;142(3):405–12.
12. Levitan N, Dowlati A, Remick SC. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. *Medicine*. 1999;78(5):285–91.
13. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(6):809–15.
14. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(19):3665–75.
15. Moore RA, Adel N, Riedel E. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(25):3466–73.
16. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017;118:79–83.
17. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(25):1846–50.
18. Clarke-Pearson DL, Olt GJ. Thromboembolism in patients with gynecologic malignancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 1994;21(1):103–10.
19. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902–7.
20. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(8):711–9.
21. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(8):720–8.
22. Mulder FI, Bosch FTM, van Es N. Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: where do we stand? *Cancers*. 2020;12(2):367.
23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
24. Chen YS, Park JY, Hong MK. Incidence and risk factors of VTE in patients with cervical cancer using the Korean national health insurance data. *Scientific Reports*. 2021;11(1):8927.
25. Zhao H, Peng Y, Lv M, Shi Y, Zhang S. Incidence and risk factors of perioperative venous thromboembolism in patients with cervical cancer. *Mol Clin Oncol*. 2022 Jun;16(6):108.
26. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013;122(11):1873–80.

27. Gadducci A, Cosio S, Spirito N, Genazzani AR. The perioperative management of patients with gynecological cancer undergoing major surgery: a debated clinical challenge. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010;73(2):126–40.
28. Rodriguez AO, Wun T, Chew H, Zhou H, Harvey D, White RH. Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2007;105(2):428–32.
29. Barber EL, Clarke-Pearson DL. Prevention of venous thromboembolism in gynecologic oncology surgery. *Gynecologic Oncology*. 2017;144(2):420–7.
30. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484–8.
31. Lyman GH, Carrier M, Ay C. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Advances*. 2021;5(4):927–74.
32. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16(11):1289–303.
33. Kim JY, Jung KW, Park S. The incidence of venous thromboembolism in cervical cancer: a nationwide population-based study. *Medicine*. 2012;91(4):196–203.
34. Farge D, Frere C, Connors JM. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncology*. 2022;23(7):e334–47.
35. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2011;22(Suppl 6):vi85–92.