

Perubahan Status Koagulasi Pasien Kanker Padat Pasca Kemoterapi di Indonesia: Sebuah Studi Prospektif

Change of Coagulation Status in Solid Cancer Patients Undergoing Chemotherapy in Indonesia: A Prospective Cohort Study

Noorwati Sutandyo¹, Lyana Setyawan²

¹Departemen Hematologi dan Onkologi Medik, Rumah Sakit Pusat Kanker Nasional Dharmais, Jakarta

²Departemen Patologi Klinik, Rumah Sakit Pusat Kanker Nasional Dharmais, Jakarta

Korespondensi

Noorwati Sutandyo. Departemen Hematologi dan Onkologi Medik, Rumah Sakit Pusat Kanker Nasional Dharmais. Jln. Let. Jend. S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Jakarta 11420. Email: noorwatis3@yahoo.com/noorwatisoetandyo@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Hiperkoagulasi merupakan faktor yang mendasari tingginya mortalitas akibat kejadian tromboemboli vena pada pasien kanker. Kemoterapi merupakan salah satu faktor yang diduga berkontribusi terhadap status hiperkoagulasi pada pasien kanker. Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi perubahan status koagulasi yang ditandai dengan kadar D-dimer pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi.

Metode. Studi ini merupakan studi kohort prospektif di Pusat Kanker Nasional Indonesia yang melibatkan pasien kanker yang sudah terkonfirmasi melalui pemeriksaan histopatologi, dan memulai kemoterapi pada periode Mei hingga Juli 2018. Perubahan status koagulasi dinilai melalui kadar D-dimer plasma. Kadar D-dimer diukur sebelum dan 7 hari setelah kemoterapi. Analisis statistik menggunakan uji t berpasangan untuk menilai kemaknaan perubahan kadar D-dimer plasma sebelum dan setelah kemoterapi.

Hasil. Sejumlah 89 pasien memenuhi kriteria inklusi, yang mana 74,2% adalah perempuan dan hampir separuh dari keseluruhan subjek terdiagnosis kanker payudara (44,9%). Mayoritas subjek (69,6%) terdiagnosis pada stadium III atau IV. Sejumlah 12,4% dari subjek mendapatkan kemoterapi berbasis cisplatin. Terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar D-dimer sebelum dan setelah kemoterapi ($p = 0,05$). Studi ini juga menemukan perbedaan bermakna kadar D-dimer sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker stadium III ($t(35) = 2,48$, $p = 0,02$) dan stadium IV ($t(25) = 2,14$, $p = 0,04$). Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar D-dimer sebelum dan setelah kemoterapi pada pasien stadium I dan II. Analisis lanjutan berdasarkan kelompok kemoterapi menunjukkan bahwa terdapat perubahan kadar D-dimer yang bermakna pada kelompok yang mendapatkan kemoterapi cisplatin ($t(10) = 2,31$, $p = 0,04$), namun tidak pada kelompok yang mendapat kemoterapi non-cisplatin ($t(77) = 1,50$, $p = 0,14$).

Simpulan. Terdapat perbedaan bermakna status koagulasi yang ditandai dengan kadar D-dimer 7 hari pasca mendapatkan kemoterapi, khususnya pada pasien kanker stadium III atau IV dan mendapatkan kemoterapi berbasis cisplatin.

Kata Kunci: Cisplatin, kanker, kemoterapi, status koagulasi

ABSTRACT

Introduction. Cancer-associated hypercoagulability was an underlying factor of high mortality of cancer due to venous thromboembolism. Chemotherapy is proposed as one of the contributing factors of the hypercoagulable state. We aim to evaluate the change of coagulation status, which was marked by D-dimer level, in cancer patients receiving chemotherapy.

Methods. This is a prospective cohort study in Indonesian national cancer center which involves all adult histologically-confirmed-cancer patients who started chemotherapy between May and July 2018. The coagulation status is assessed by plasma of D-dimer level. We measured D-dimer before chemotherapy and one week after chemotherapy. Paired t-test was performed to assess the significant difference in D-dimer levels before and after chemotherapy.

Results. A total of 89 patients fulfilled the eligibility criteria, of whom 74.2% were female and almost half of total subjects (44.9%) were breast cancer patients. Majority of subjects (69.6%) were stage III or stage IV cancer. There were 12.4% of subjects received cisplatin-based chemotherapy. There was a marginally significant difference in plasma level of D-dimers before and after chemotherapy ($p = 0.05$). We also found significant differences between D-dimer level before and after chemotherapy in stage III patients ($t(35) = 2.48$, $p = 0.02$) and stage IV patients ($t(25) = 2.14$, $p = 0.04$). There was no significant difference between D-dimer level before and after chemotherapy in stage I and stage II patients. Subgroup analyses based on chemotherapy agents showed that there was significant D-dimer change in cisplatin-based chemotherapy subjects ($t(10) = 2.31$, $p = 0.04$), but not in non-cisplatin-based chemotherapy subjects ($t(77) = 1.50$, $p = 0.14$).

Conclusion. Compared to before chemotherapy, there is a significant difference of coagulation status marked by plasma D-dimer level one week after chemotherapy, particularly in patients with stage III or stage IV cancer and in patients receiving cisplatin-based chemotherapy.

Keywords: Cancer, chemotherapy, cisplatin, coagulation status

PENDAHULUAN

Kanker telah diketahui berhubungan dengan keadaan hiperkoagulabel.¹⁻³ Sehingga, dibandingkan dengan populasi umum, pasien kanker memiliki peluang yang secara signifikan lebih tinggi atas insiden tromboemboli vena (TEV)^{4,5} yang bertanggung jawab sebagai salah satu penyebab mortalitas tertinggi pada pasien kanker.^{6,7}

Mekanisme hiperkoagulabilitas terkait kanker melibatkan interaksi kompleks antara sel tumor, sel inang, dan sistem koagulasi. Hal ini termasuk kemampuan sel tumor untuk mengaktifkan kaskade koagulasi, sitokin inflamasi, peningkatan reaktan fase akut, metabolisme protein abnormal, genetik, dan angiogenesis.^{1,5,8}

Selain dari patofisiologi yang kompleks tersebut, ada beberapa temuan yang menunjukkan bahwa agen kemoterapi berkontribusi pada keadaan hiperkoagulabel. Numico, dkk.⁹ menemukan bahwa lebih dari 20% pasien kanker paru-paru sel kecil (NSCLC) yang menerima kemoterapi berbasis cisplatin mengalami kejadian TEV selama atau setelah perawatan. Temuan lain adalah pada pasien kanker payudara yang menerima terapi adjuvan termasuk kemoterapi dan tamoksifen.¹⁰ Subjek yang menerima kemoterapi dan tamoksifen memiliki insiden trombotik yang secara signifikan lebih tinggi, dibandingkan dengan mereka yang menerima tamoksifen saja atau kemoterapi saja. Sebuah meta-analisis oleh Nisio, dkk.¹¹ mengidentifikasi bahwa insiden TEV pada pasien kanker bervariasi antara 1% dan 28%, dan insiden tertinggi ditemukan pada pasien kanker kandung kemih dan pasien kanker esofagus yang menerima kemoterapi neoadjuvan.

Namun, meskipun banyak penelitian telah mengungkapkan efek agen kemoterapi spesifik pada kanker tertentu, tidak banyak bukti yang telah diketahui tentang efek kemoterapi terhadap koagulasi plasma pada pasien kanker secara umum. Oleh karena itu, dalam penelitian ini, kami bertujuan untuk mengevaluasi perubahan status koagulasi yang ditandai dengan level D-dimer pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi landasan untuk rekomendasi pemberian antikoagulan profilaksis rutin pada pasien kanker padat yang menjalani kemoterapi.

METODE

Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif *single-center* yang dilakukan Di Pusat Kanker Nasional

Dharmas di Indonesia. Penelitian ini melibatkan semua pasien kanker usia ≥ 18 tahun yang baru terdiagnosis dan sudah terkonfirmasi melalui pemeriksaan histopatologi, dan memulai kemoterapi pada periode Mei hingga Juli 2018. Pasien dengan kondisi berikut tergolong ke dalam kelompok eksklusif: 1) mereka yang memiliki riwayat trombotik (seperti stroke, trombotik vena dalam, infark miokard, dan emboli paru); 2) memiliki komorbiditas terkait dengan hiperkoagulasi (seperti diabetes melitus, hipertensi, gagal jantung, penyakit ginjal kronis, penyakit hati kronis, sindrom antifosfolipid, atau sistemik lupus eritematosus); 3) sedang hamil; 4) menggunakan kontrasepsi oral; 5) sedang dalam pengobatan antiplatelet atau antikoagulan; 6) memiliki kateter vena sentral atau port kemoterapi; 7) telah transfusi sel darah merah atau transfusi konsentrat trombosit dalam satu minggu sebelum kemoterapi; 8) menjalani operasi besar dalam tiga bulan sebelum kemoterapi; 9) diimobilisasi; atau 10) menjalani terapi radiasi dalam waktu satu bulan sebelum kemoterapi.

Pada perhitungan jumlah sampel minimal menggunakan rumus untuk studi berpasangan, didapatkan jumlah sampel minimum adalah 55 subjek. Metode *sampling* yang digunakan adalah *consecutive sampling*. Semua pasien yang memenuhi syarat diobservasi secara prospektif dalam seminggu sejak perawatan kemoterapi diberikan. Studi ini telah disetujui oleh Komite Etik Pusat Kanker Nasional Dharmas (063/KEPK/V/2018). Semua subjek telah memberikan persetujuan tertulis sebelum mengikuti penelitian ini.

Regimen kemoterapi diberikan pada subjek sesuai dengan pedoman praktik klinis NCCN dalam onkologi. Satu hari sebelum memulai kemoterapi, uji laboratorium dan pemeriksaan klinis dilakukan termasuk anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan darah lengkap, fibrinogen, dan D-dimer. Seminggu setelah kemoterapi diberikan, dilakukan penilaian terhadap tes yang sama. Perubahan status koagulasi dinilai dengan level D-dimer plasma sebelum dan setelah kemoterapi.

Sampel 1,8 mL darah vena siku dikumpulkan dalam tabung antikoagulan dengan natrium sitrat untuk rasio antikoagulan terhadap darah vena 1: 9. Setelah pencampuran, sampel disentrifugasi pada $3.000 \times g$ selama 10 menit dan kemudian diuji dalam waktu 2 jam. Level D-dimer ditentukan dengan menggunakan

penganalisis koagulan STA-R Evolution dengan reagen spesifiknya (Stago, Asnières-sur-Seine, France). Semua sampel ditangani sebagai sampel klinis rutin.

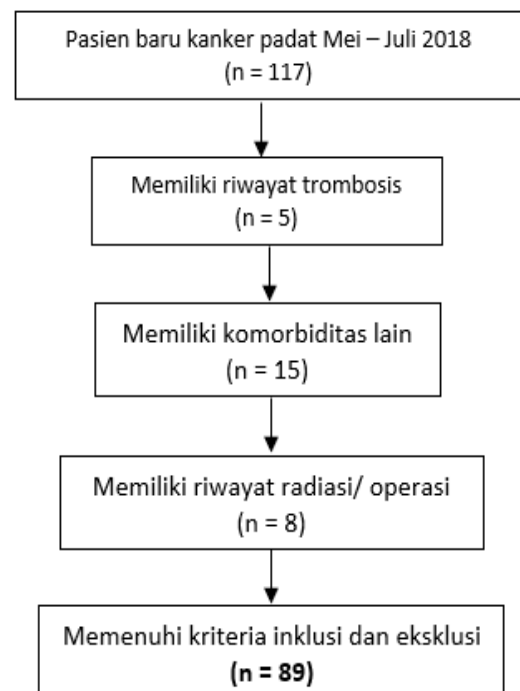
Analisis menggunakan paired T-test dilakukan untuk mengetahui apakah ada perbedaan rerata yang signifikan dari D-dimer sebelum dan sesudah kemoterapi. *Independent T-test* dan *one way ANOVA* digunakan untuk menentukan hubungan antara perbedaan D-dimer (sebelum dan sesudah kemoterapi) dengan usia, jenis kelamin, jenis kanker, dan stadium. Semua analisis statistik dilakukan menggunakan SPSS versi 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States). Semua nilai-p yang dilaporkan adalah *two-sided* dan nilai-p <0,05 dianggap signifikan secara statistik.

HASIL

Selama Mei dan Juli 2018, terdapat 117 pasien baru kanker padat usia ≥ 18 tahun. Sebesar 5 pasien sudah memiliki riwayat trombotik, 15 pasien memiliki komorbiditas yang dapat menyebabkan hiperkoagulasi, dan 8 orang telah mendapatkan terapi lain seperti radiasi atau operasi. Sehingga, sejumlah 89 pasien memenuhi kriteria kelayakan (Gambar 1) yang mana 74,2% diantaranya adalah perempuan (Tabel 1). Hampir setengah dari total subjek (44,9%) adalah pasien kanker payudara. Mayoritas subjek (69,6%) adalah kanker stadium III atau stadium IV. Ada 12,4% subjek yang menerima kemoterapi berbasis cisplatin, dan yang lainnya menerima regimen lain, beberapa diantaranya adalah oxaliplatin, carboplatin, fluorouracil, cyclophosphamide, docetaxel. Diantara semua subjek yang menerima kemoterapi berbasis cisplatin, total 9 subjek (81,8%) adalah kanker stadium III atau IV, 5 subjek (45,5%) menderita kanker kepala dan leher, dan 6 subjek (54,5%) menderita kanker paru-paru.

Level D-dimer plasma sebelum kemoterapi ditunjukkan pada Tabel 2. Uji t independen dilakukan untuk membandingkan level D-dimer plasma untuk pasien kanker stadium I-II dan pasien kanker stadium III-IV. Tidak ada perbedaan signifikan dalam tingkat D-dimer antara kelompok ($t(87) = 0,98$, $p = 0,33$). *One way ANOVA* antara subjek dilakukan untuk membandingkan efek jenis kanker pada kadar plasma D-dimer dan didapatkan hubungan yang signifikan antara jenis kanker dan kadar D-dimer plasma antara kemoterapi ($F(2, 86) = 6,95$, $p = 0,002$). Perbandingan *post hoc* menggunakan uji Tukey HSD menunjukkan bahwa rerata D-dimer untuk subjek kanker ginekologi berbeda secara signifikan daripada subjek kanker payudara, tetapi tidak berbeda secara signifikan dengan jenis kanker lain termasuk kanker paru-paru, kanker GIT, juga kanker kepala dan leher.

Terdapat sedikit perbedaan yang signifikan antara kadar D-dimer plasma sebelum dan sesudah kemoterapi (Tabel 3). Setelah dilakukan analisis subkelompok berdasarkan stadium, didapatkan adanya perbedaan yang signifikan antara kadar D-dimer sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien stadium III ($t(35) = 2,48$, $p = 0,02$) dan pasien stadium IV ($t(25) = 2,14$, $p = 0,04$). Namun demikian, tidak ada perbedaan yang signifikan antara kadar D-dimer sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien stadium I dan stadium II. Selain itu, analisis subkelompok berdasarkan agen kemoterapi menunjukkan bahwa terdapat perubahan D-dimer yang signifikan pada subjek kemoterapi berbasis cisplatin ($t(10) = 2,31$, $p = 0,04$), tetapi tidak pada subjek kemoterapi berbasis non-cisplatin ($t(77) = 1,50$, $p = 0,14$).



Gambar 1. Alur perekrutan subjek

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	N = 89
Usia (tahun), median (rentang)	49 (19-70)
Jenis kelamin, n (%)	
Perempuan	66 (74,2)
Laki-laki	23 (25,8)
Indeks massa tubuh (kg/m ²), median (rentang)	23,0 (13,7-34,6)
Jenis kanker, n (%)	
Kepala dan leher	12 (13,5)
Saluran cerna	13 (14,6)
Paru-paru	16 (18,0)
Payudara	40 (44,9)
Ginekologi	8 (9,0)
Stadium, n (%)	
I	11 (12,4)
II	16 (18,0)
III	36 (40,4)
IV	26 (29,2)
Agen kemoterapi, n (%)	
Kemoterapi berbasis cisplatin	11 (12,4)
Kemoterapi berbasis non-cisplatin	78 (87,6)

Tabel 2. D-dimer profil sebelum kemoterapi

Kelompok subjek	D-dimer Prekemoterapi (µg/L)	Nilai p
Semua subjek	590 (200-16.350)	
Stadium		0,33
I & II	520 (260-12.760)	
III & IV	670 (200-16.350)	
Jenis kanker		0,002
Kanker ginekologi	1.175 (580-16.350)	
Kanker payudara	440 (260-12.760)	
Lainnya	890 (200-3.920)	

Tabel 3. Kadar D-dimer Sebelum dan Setelah Kemoterapi

Variabel	Sebelum Kemoterapi (µg/L)	Setelah Kemoterapi (µg/L)	Nilai p
D-dimer (seluruh subjek)	590 (200-16.350)	760 (200-15.030)	0,05
<i>D-dimer berdasarkan stadium</i>			
Stadium I	1.100 (420-6.590)	660 (370-3.070)	0,06
Stadium II	365 (260-12.760)	365 (200-3.010)	0,77
Stadium III	710 (270-16.350)	1.060 (270-15.030)	0,02
Stadium IV	610 (200-2.750)	880 (330-3.850)	0,04
<i>D-dimer berdasarkan agen kemoterapi</i>			
Berbasis cisplatin	1.000 (530-3.920)	1.140 (760-14.190)	0,04
Berbasis non cisplatin	555 (200-16.350)	685 (200-15.030)	0,14

DISKUSI

Studi ini menunjukkan bahwa ada sedikit perbedaan yang signifikan dalam D-dimer plasma sebelum dan

setelah kemoterapi. Namun, perbedaan signifikan dalam perubahan D-dimer ditemukan pada pasien dengan kanker stadium III dan kanker stadium IV. Subjek dengan kanker stadium III atau IV memiliki kadar D-dimer yang lebih tinggi satu minggu setelah kemoterapi. Dengan demikian, tanpa mempertimbangkan regimen kemoterapi, hasil kami memberikan bukti menarik bahwa kemoterapi dapat meningkatkan risiko hiperkoagulabilitas, terutama pada pasien kanker dengan stadium III dan kanker stadium lanjut. Selain itu, analisis subkelompok berdasarkan agen kemoterapi menunjukkan bahwa terdapat peningkatan signifikan kadar D-dimer setelah kemoterapi pada subjek yang menerima kemoterapi berbasis cisplatin tetapi tidak pada subjek yang menerima kemoterapi berbasis non-platinum.

Terdapat beberapa penelitian sebelumnya yang menemukan hubungan antara kemoterapi dengan risiko hiperkoagulabilitas dan TEV. Tetapi, sebagian besar temuan menekankan efek agen kemoterapi tertentu pada kanker tipe tertentu. Sebuah meta-analisis dari 38 uji klinis acak oleh Seng, dkk.¹² membuktikan bahwa pasien kanker yang menerima kemoterapi berbasis cisplatin memiliki risiko TEV yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kemoterapi berbasis non-cisplatin (RR = 1,67; IK 95% 1,25- 2,23, p = 0,01). Sebuah studi kohort pada pasien Asia dengan kanker paru-paru sel kecil yang diobati dengan kemoterapi berbasis platinum juga menunjukkan hasil yang serupa.¹³ Dibandingkan dengan agen kemoterapi berbasis platinum lainnya, kemoterapi berbasis cisplatin adalah prediktor independen dari risiko kejadian tromboemboli (TEE) yang lebih tinggi (HR = 4,36, IK 95% 1,00-18,97, p = 0,05). Meskipun penelitian kami memiliki hasil yang berbeda dengan penelitian sebelumnya, kami menemukan hasil yang kongruen karena peningkatan D-dimer dalam penelitian kami adalah bagian dari patofisiologi TEV. Mekanisme keadaan hiperkoagulabel yang diinduksi cisplatin itu sendiri masih sulit dipahami. Tetapi, diduga bahwa cisplatin meningkatkan faktor von Willebrand secara signifikan.¹⁴ Mekanisme lain yang diusulkan adalah bahwa apoptosis sel endotel yang diinduksi oleh cisplatin memicu mikropartikel endotel prokoagulan yang akan meningkatkan kadar trombin.¹⁵

Selain itu, penelitian kami menyiratkan bahwa perubahan signifikan kadar D-dimer ditemukan setelah kemoterapi pada pasien kanker stadium III dan stadium IV terlepas dari agen kemoterapi, sedangkan sebuah studi observasional yang dilaporkan oleh Yu, dkk.¹⁶ menunjukkan hasil yang berbeda. Studi tersebut melacak kadar D-dimer dari diagnosis awal kanker hingga setelah perawatan dan ditemukan bahwa tidak ada perbedaan

yang signifikan dari kadar D-dimer plasma sebelum dan setelah perawatan diantara 101 pasien yang menjalani kemoterapi. Mungkin ada beberapa alasan untuk temuan berbeda dalam penelitian kami. Pertama, penelitian sebelumnya tidak mempertimbangkan stadium kanker yang dapat memengaruhi perubahan D-dimer setelah kemoterapi sebagai bagian dari analisis. Sementara itu, dalam penelitian kami, perbedaan signifikan tingkat D-dimer ditunjukkan pada pasien kanker stadium III dan IV, tetapi tidak pada pasien kanker stadium I atau II. Kedua, ada kerangka waktu yang berbeda dari pengukuran D-dimer setelah kemoterapi. Sementara kami mengukur D-dimer dalam satu minggu setelah kemoterapi, penelitian Yu, dkk.¹⁶ menilai tingkat D-dimer langsung setelah satu siklus kemoterapi dilakukan. Dapat dikatakan bahwa kadar D-dimer belum meningkat secara signifikan segera setelah kemoterapi tetapi baru terjadi setelah beberapa hari. Akan tetapi, studi lebih lanjut diperlukan untuk membuktikan hipotesis ini.

Mekanisme peningkatan D-dimer yang lebih tinggi setelah kemoterapi diantara pasien kanker stadium III dan IV masih belum jelas. Tetapi, kami mengusulkan bahwa temuan ini mungkin disebabkan oleh respons kemoterapi yang berbeda terkait stadium kanker. Secara hipotetis, terdapat proporsi apoptosis sel yang lebih tinggi pada kanker stadium III dan IV setelah kemoterapi karena kelompok-kelompok ini memiliki ukuran tumor yang lebih besar dibandingkan dengan kanker stadium I dan II. Kematian tumor kemudian meningkatkan pelepasan prokoagulan ke dalam sirkulasi sistemik.¹⁷ Selain itu, tidak ada perbedaan rerata yang signifikan dari kadar D-dimer sebelum kemoterapi antartiap stadium kelompok kanker. Sehingga, tanpa kemoterapi, stadium tidak memengaruhi hiperkoagulabilitas.

Pada penelitian ini, didapatkan data bahwa kanker ginekologi memiliki kadar D-dimer yang lebih tinggi dibandingkan kanker padat lainnya. Hingga saat ini, belum terdapat studi yang membandingkan kadar awal D-dimer antarjenis kanker. Akan tetapi, beberapa studi menunjukkan bahwa kejadian trombotik sering terjadi pada pasien kanker ginekologi.¹⁸ Adapun kanker ginekologi yang sering mengalami komplikasi tromboemboli vena adalah kanker ovarium, uterus, dan vulva.^{19,20} Diperlukan studi lebih lanjut untuk mengetahui patogenesis hiperkoagulasi pada pasien kanker ginekologi.

Sejauh pengetahuan kami, studi kami adalah studi pertama yang melaporkan perubahan status koagulan pada pasien kanker setelah kemoterapi pada populasi Asia. Penelitian lain sebelumnya menggunakan TEV sebagai luaran klinis, sedangkan kami memutuskan

untuk menilai status koagulasi yang ditandai oleh kadar D-dimer untuk menilai efek kemoterapi sebelumnya sebelum kejadian trombotik. Kami mengeksklusi subjek dengan faktor potensial lain yang dapat menyebabkan hiperkoagulabilitas untuk meminimalkan faktor perancu. Namun, dalam penelitian ini kami tidak mengeksplorasi lebih lanjut perubahan status koagulasi antara berbagai jenis kanker dan antara berbagai agen kemoterapi selain cisplatin karena penelitian kami tidak dirancang untuk mengevaluasi analisis tersebut. Meskipun demikian, analisis dengan jumlah sampel yang lebih besar diperlukan untuk pemahaman lebih lanjut.

SIMPULAN

Dibandingkan dengan sebelum kemoterapi, ada perbedaan signifikan status koagulasi yang ditandai dengan kadar D-dimer plasma satu minggu setelah kemoterapi, terutama pada pasien dengan kanker stadium III atau stadium IV dan pada pasien yang menerima kemoterapi berbasis cisplatin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lee MJ, Chung J-W, Ahn M-J, Kim S, Seok JM, Jang HM, et al. Hypercoagulability and Mortality of patients with stroke and active cancer: the OASIS-CANCER study. *J Stroke*. 2017;19(1):77–87.
2. Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood*. 2013;122(12):2011–8.
3. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:129–37.
4. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – A cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1404–13.
5. Yamashita Y. [Hypercoagulable state in cancer]. *Rinsho Byori*. 2015;63(12):1435–42.
6. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res*. 2010;125(6):490–3.
7. Sheth RA, Niekamp A, Quencer KB, Shamoun F, Knuttinen M-G, Naidu S, et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl 3):S178–85.
8. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GYH, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4(6):465–73.
9. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, Silvestris N, Colantonio I, Di Costanzo G, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer*. 2005;103(5):994–9.
10. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1991;9(2):286–94.
11. Di Nisio M, Candeloro M, Rutjes AWS, Porreca E. Venous thromboembolism in cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2018;16(7):1336–46.
12. Seng S, Liu Z, Chiu SK, Proverbs-Singh T, Sonpavde G, Choueiri TK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4416–26.
13. Lee Y-G, Lee E, Kim I, Lee K-W, Kim TM, Lee S-H, et al. Cisplatin-Based chemotherapy is a strong risk factor for thromboembolic events in small-cell lung cancer. *Cancer Res Treat*. 2015;47(4):670–5.

14. Oppelt P, Betbada A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vasc Med*. 2015;20(2):153–61.
15. Lechner D, Kollars M, Gleiss A, Kyrle PA, Weltermann A. Chemotherapy-induced thrombin generation via procoagulant endothelial microparticles is independent of tissue factor activity. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2445–52.
16. Yu J, Li D, Lei D, Yuan F, Pei F, Zhang H, et al. Tumor-Specific D-Dimer Concentration Ranges and Influencing Factors: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165390.
17. Kirwan CC, McCollum CN, McDowell G, Byrne GJ. Investigation of proposed mechanisms of chemotherapy-induced venous thromboembolism: endothelial cell activation and procoagulant release due to apoptosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(5):420–7.
18. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):E380.
19. Shuang Y, Wei Z, Jiaxin Y, Huang D, Huifang, Ming W, et al. Pattern of venous thromboembolism occurrence in gynecologic malignancy. *Medicine*. 2015;94(50):e2316.
20. Streiff MB. Association between cancer types, cancer treatments, and venous thromboembolism in medical oncology patients. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(6):249-57.