

TINJAUAN PUSTAKA

Sindroma Koroner Akut pada Pasien Kanker: Pendekatan Manajemen Kardio-Onkologi

Sidhi Laksono^{1,2}

¹Divisi Kardiologi Intervensi, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, RS Jantung Siloam Cinere, Depok, Indonesia

²Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Indonesia

Email: sidhilaksono@uhamka.ac.id

Abstrak: Kanker dan penyakit jantung koroner saling berhubungan karena memiliki faktor risiko yang sama, dimana pasien kanker akan memiliki risiko lebih tinggi terkena penyakit jantung koroner dan serangan jantung atau sindroma koroner akut. Selain itu, terapi kanker baik obat-obatan, kemoterapi atau radioterapi dapat menyumbang patofisiologi terjadinya sindroma koroner akut. Gejala klinisnya pun bervariasi dan tidak khas, sehingga diperlukan penegakan diagnosis menggunakan pemeriksaan penunjang lainnya. Manajemen sindroma koroner akut pada pasien kanker sesuai dengan pendekatan kardio-onkologi, berupa evaluasi risiko trombotik atau perdarahan, stadium atau jenis kanker, penyulit anemia, angka harapan hidup dan prognosis. Hal inilah yang menyebabkan tatalaksana sindroma koroner akut (SKA) pada pasien kanker sangatlah tergantung kondisi pasien tersebut.

Kata kunci: kanker, sindroma koroner akut, tatalaksana

Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients: A Cardio-Oncology Management Approach

Abstract: Cancer and coronary heart disease are interconnected because they have the same risk factors, where cancer patients will have a higher risk of developing coronary heart disease and heart attacks or acute coronary syndrome. In addition, cancer therapy, whether drugs, chemotherapy, or radiotherapy, can contribute to the pathophysiology of acute coronary syndrome. The clinical symptoms are varied and not typical, so making a diagnosis using other supporting examinations is necessary. Management of acute coronary syndrome in cancer patients is following a cardio-oncology approach, in the form of evaluating the risk of thrombotic or bleeding, stage or type of cancer, complications of anemia, life expectancy, and prognosis. This is why the management of acute coronary syndrome in cancer patients depends on the patient's condition.

Keywords: acute coronary syndrome, cancer, management

PENDAHULUAN

Pasien kanker mempunyai risiko lebih tinggi terkena penyakit jantung koroner karena kombinasi beberapa faktor. Pertama, populasi kanker mempunyai faktor risiko kardiovaskular yang tumpang tindih, seperti merokok, obesitas, diabetes, dan hipertensi.¹ Kedua, terapi kanker tertentu telah terbukti menunjukkan kardi toksisitas, dan beberapa pengobatan spesifik merupakan predisposisi Sindrom Koroner Akut (SKA).² Obat spesifik ini, dan mekanisme patofisiologinya berkontribusi terhadap Penyakit Jantung Koroner (PJK) termasuk SKA.³ Faktor pencetusnya meliputi percepatan aterosklerosis, pecahnya plak (terapi radiasi dan penghambat faktor pertumbuhan endotel vaskular); vasospasme (misalnya *taxanes* dan alkaloid vinca); dan trombosis koroner (misalnya, agen alkilasi seperti cisplatin, siklofosamid, dan pengobatan berbasis platinum).⁴

Keberadaan SKA dan kanker pada pasien yang sama sangat mempengaruhi prognosis.⁵ Perawatan dalam kondisi ini sangat menantang,

dan harus disesuaikan dengan pasien.⁶ Meskipun demikian, meskipun terdapat korelasi yang kuat antara kanker dan SKA, penatalaksanaan yang tepat pada pasien ini masih belum diketahui dengan jelas. Saat ini, tidak ada pedoman untuk pasien kanker dengan PJK. Oleh karena itu, kolaborasi multidisiplin diperlukan untuk merumuskan strategi yang masuk akal untuk diagnosis dan pengobatan SKA pada pasien kanker. Sehingga tulisan ini memberikan pendekatan manajemen berbasis kardio-onkologi.

EPIDEMIOLOGI

Kanker paru-paru, prostat, lambung, pankreas, dan payudara diketahui merupakan jenis kanker yang paling sering dikaitkan dengan SKA. Angka kematian tertinggi di rumah sakit dan komplikasi kardiovaskular dan serebrovaskular yang merugikan telah diamati pada kanker paru-paru.⁷ Insiden SKA pada pasien dengan kanker yang baru didiagnosis diperkirakan akan jauh lebih tinggi dalam 6 bulan pertama setelah diagnosis dan stadium kanker lanjut.^{8,9} Kejadiannya hampir dua kali

lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum, dengan kejadian kumulatif infark miokard sebesar 2,0% pada pasien kanker, dibandingkan dengan 0,7% pada kelompok kontrol.⁸

PATOFISIOLOGI

Mekanisme yang mendasarinya tampaknya adalah vasospasme koroner dan pembentukan trombus; selain itu, kerusakan seluler langsung pada kardiomyosit dan sel endotel kemungkinan besar terjadi dan mendorong agregasi trombosit dan trombosis.⁹ Cisplatin dapat menyebabkan trombosis arteri melalui disfungsi sel endotel, produksi tromboksan, dan peningkatan aktivitas agregasi dan aktivasi trombosit aktivitas faktor von Willebrand.^{10,11} Inhibitor faktor pertumbuhan endotel vaskular (bevacizumab, sorafenib, dan sunitinib) dapat menyebabkan iskemia jantung dan trombosis arteri karena vasospasme, peradangan, dan aktivasi trombosit. Mekanisme ini tampaknya melibatkan perubahan dalam sintesis oksida nitrat.¹²

Kelompok lain dari Penghambat Tirosin-Kinase (TK), seperti nilotinib dan ponatinib, dapat menyebabkan apoptosis endotel dengan peningkatan kadar faktor VII, membentuk keadaan protrombotik.¹³ Kejadian kardiovaskular, termasuk cedera serebrovaskular dan pembuluh darah perifer, cukup umum terjadi pada ponatinib.¹⁴ Selain itu, peningkatan risiko kejadian kardiovaskular sebesar 25% dilaporkan pada wanita yang diobati dengan inhibitor aromatase (anastrozole dan letrozole). Demikian pula, penggunaan agen imunomodulator seperti lenalidomide, pomalidomide, dan proteasome inhibitor carfilzomib juga telah dikaitkan dengan peningkatan kejadian kardiovaskular, khususnya SKA.¹⁵ Terakhir, pengobatan dengan inhibitor pos pemeriksaan imun juga ditemukan terkait dengan peningkatan risiko SKA, selain komplikasi yang paling sering terjadi, seperti miokarditis. Aktivasi sel imun pada plak aterosklerotik koroner tampaknya berkontribusi terhadap destabilisasi lesi aterosklerotik, yang

menyebabkan pecahnya plak dan kerusakan kardiovaskular.¹⁶

GEJALA KLINIS

Gejala SKA umumnya tidak khas pada pasien keganasan, dan kurang dari sepertiganya mengalami nyeri dada, dan kurang dari separuhnya mengalami dispnea. Untuk alasan ini, evaluasi klinis yang cermat terhadap riwayat pasien, adanya faktor risiko, temuan elektrokardiogram, biomarker jantung, dan pencitraan ekokardiografi dapat memungkinkan diagnosis SKA pada pasien neoplastik.¹⁷ Hal lain yang perlu dipertimbangkan adalah bahwa pasien-pasien ini menerima lebih sedikit terapi kardiovaskular dan lebih jarang menjalani strategi invasif.¹⁸

Pada populasi umum, Infark Miokard Tanpa Elevasi Segmen ST (IMTEST) adalah gambaran klinis SKA yang paling umum pada pasien kanker.¹⁹ Secara signifikan, IMTEST bisa disebabkan tidak hanya oleh perkembangan penyakit jantung koroner, namun juga karena kondisi yang terjadi bersamaan, termasuk ketidakseimbangan antara pasokan

dan kebutuhan O₂ karena anemia dan dehidrasi.²⁰ Memang benar, Infark Miokard Dengan Arteri Koroner Nonobstruktif (IMAKNO) dan sindrom Takotsubo juga dapat terjadi pada pasien kanker, terutama wanita.²¹ Untuk pasien dengan IMTEST, bukti yang menunjukkan keuntungan yang jelas dari pengobatan revaskularisasi perkutan masih langka, terutama dalam kondisi stabilitas klinis, dan hal ini disebabkan oleh kecenderungan perdarahan, seperti yang dilaporkan oleh pedoman saat ini.²³

MANAJEMEN PASIEN KANKER DAN SKA

Mengobati pasien SKA yang mengidap kanker memiliki tantangan tersendiri. Misalnya, gejala SKA bisa tidak khas, dengan gejala yang tersembunyi oleh kanker itu sendiri atau efek samping terkait pengobatan, dan biomarker tradisional terkadang tidak sesuai dengan proses terkait kanker.^{24,25} Pasien kanker juga berisiko lebih tinggi mengalami perdarahan serta kejadian trombotik, seperti stroke. Melalui stimulasi sitokin, aktivitas trombosit yang tidak

teratur, disfungsi endotel, stres oksidatif, serta gangguan koagulasi, kanker dapat menyebabkan keadaan pro-inflamasi dan protrombotik.²⁶ Perdarahan juga dapat menimbulkan tantangan yang signifikan pada kelompok pasien ini, dan hal ini dapat berhubungan dengan invasi tumor lokal, angiogenesis tumor, terapi onkologi, atau efek sistemik dari keganasan itu sendiri.²⁷ Trombositopenia, yang umumnya ditemui pada jenis kanker tertentu, dikaitkan dengan hasil klinis yang lebih buruk, seperti yang dilaporkan dalam penelitian oleh Yadav dkk.²⁵ Para penulis mengumpulkan data dari dua uji coba acak besar dan memeriksa hasil pada 10.603 pasien yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan (IKP) untuk pasien Infark Miokard Elevasi Segmen ST (IMEST) dan pasien IMTEST. Mereka menemukan bahwa trombositopenia merupakan prediktor independen terhadap kematian dalam 12 bulan (Rasio Hazard [HR], 1,74), revaskularisasi lesi target iskemik (HR, 1,37), dan kejadian buruk jantung yang besar (HR, 1,39).²⁵ Oleh karena itu, hal ini merupakan

pertimbangan utama dalam memutuskan apakah akan menawarkan pilihan intervensi pada kelompok pasien tertentu, dan hal ini memerlukan penilaian yang cermat terhadap manfaat dan risiko yang terkait.

Keganasan aktif, yang didefinisikan sebagai diagnosis dalam 12 bulan sebelumnya atau terapi kanker aktif yang sedang berlangsung termasuk pembedahan, kemoterapi, atau radioterapi, dianggap sebagai salah satu kriteria utama risiko perdarahan tinggi, sebagaimana diuraikan oleh Konsorsium Penelitian Akademik untuk Risiko Perdarahan Tinggi. Dalam sebuah studi oleh Raposeiras-Roubin dkk.²⁸ 1 dari 13 kejadian perdarahan pasca keluar dari rumah sakit yang dicatat pada pasien SKA dikaitkan dengan kanker baru (nilai prediktif positif untuk diagnosis kanker perdarahan pasca keluar dari rumah sakit = 7,7%), terutama mempengaruhi sistem gastrointestinal, genitourinari, dan bronkopulmoner.

Dekade terakhir telah terlihat akses vaskular radial muncul sebagai akses pilihan pada pasien SKA dan

elektif yang menjalani IKP.²⁹ Akses radial telah terbukti berhubungan dengan lebih rendahnya semua penyebab kematian dan perdarahan besar, dibandingkan dengan akses femoral dalam berbagai uji coba terkontrol secara acak.^{30,31} Pada pasien kanker yang berisiko lebih tinggi mengalami perdarahan dan komplikasi vaskular, hal ini sangat penting, karena pendekatan radial mendukung ambulasi yang cepat sekaligus mengurangi risiko perdarahan. Jika arteri radialis berukuran kecil atau rentan terhadap spasme, panduan Ultrasonografi (USG)³¹, penggunaan selubung hidrofilik, dan antikoagulasi dapat meningkatkan tingkat keberhasilan dan mengurangi komplikasi kanulasi arteri radialis³².

Pada pasien kanker, penambahan pencitraan intravaskular terbukti sangat berharga dalam mengidentifikasi pasien dengan lesi moderate dimana area lumen minimum yang dapat diterima dapat memungkinkan penundaan revaskularisasi dengan aman. Misalnya, area lumen minimum ≥ 6 mm dianggap sebagai batas aman

untuk menunda revaskularisasi pada lesi utama kiri.³³ Pendekatan ini dapat memberikan nilai khusus pada pasien kanker dengan penyakit batang utama kiri (*left main*) dimana manfaat intervensi perkutan harus seimbang dengan risiko yang ditimbulkan oleh beban kanker dan perdarahan yang terkait. Studi register PROTECT-OCT menunjukkan kegunaan *optical coherence tomography* (OCT) pada pasien kanker yang menjalani IKP dan memungkinkan operator untuk mengidentifikasi pasien berisiko tinggi berdasarkan kriteria seperti *stent* struts yang tidak tertutup, *stent* yang kurang melebar, malapposisi, dan restenosis *in-stent*. Akibatnya, pencitraan OCT memfasilitasi identifikasi pasien kanker dengan risiko trombotik rendah, yang dapat dengan aman menghentikan terapi antiplatelet ganda (DAPT) sebelum waktunya untuk menjalani operasi terkait kanker.³³

KESIMPULAN

ACS pada pasien kanker telah menjadi tantangan yang semakin umum dalam praktik klinis. Mengingat sedikitnya bukti dari data

literatur, penatalaksanaan ACS pada pasien kanker harus didasarkan pada evaluasi risiko trombotosis dan perdarahan. Pengobatan harus disesuaikan pada masing-masing pasien, tidak hanya berdasarkan subtype ACS (angina tidak stabil, NSTEMI, dan STEMI), tetapi juga mempertimbangkan stadium dan jenis kanker, anemia dan trombotositopenia, risiko perdarahan, stabilitas hemodinamik, angka harapan hidup, terapi kanker sebelumnya atau yang sedang berlangsung, rencana pengobatan di masa depan, rencana operasi, dan prognosis. Jika prognosinya lebih dari enam bulan, terutama jika terjadi ketidakstabilan klinis, pasien dengan ACS dan kanker harus dirujuk untuk PCI sesegera mungkin. Selain itu, strategi invasif harus dipilih pada pasien STEMI dan juga pada pasien NSTEMI yang dianggap berisiko tinggi. Sebaliknya, pada pasien NSTEMI yang secara klinis stabil, strategi konservatif non-invasif dapat diterapkan, terutama pada kasus dengan harapan hidup yang buruk dan/atau berisiko tinggi mengalami perdarahan, seperti pada pasien

dengan metastasis, koagulopati, atau trombotositopenia

DAFTAR PUSTAKA

1. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016; 133(11): 1104–1114,
2. Costa IBSDS, Andrade FTA, Carter D, Seleme VB, Costa MS, Campos CM, Hajar LA. Challenges and Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:590016.
3. Mamas MA, Brown SA, Sun LY. Coronary artery disease in patients with cancer: It's always the small pieces that make the bigger picture. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95(9): 1819–1821.
4. Wang Z, Fan Z, Yang L, et al. Higher risk of cardiovascular mortality than cancer mortality among long-term cancer survivors. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1014400, doi: 10.3389/fcvm.2023.10144

- 00, indexed in Pubmed: 36760569.
5. Bisceglia I., Canale M.L., Lestuzzi C., Parrini I., Russo G., Colivicchi F., Gabrielli D., Gulizia M.M., Iliescu C.A. Acute coronary syndromes in cancer patients. *J. Cardiovasc. Med.* 2020;21:944–952
 6. Radmilovic J., Di Vilio A., D'Andrea A., Pastore F., Forni A., Desiderio A., Ragni M., Quaranta G., Cimmino G., Russo V., et al. The Pharmacological Approach to Oncologic Patients with Acute Coronary Syndrome. *J. Clin. Med.* 2020;9:3926.
 7. Bharadwaj A., Potts J., Mohamed M.O., Parwani P., Swamy P., Lopez-Mattei J.C., Rashid M., Kwok C.S., Fischman D.L., Vassiliou V.S., et al. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur. Heart J.* 2020;41:2183–2193.
 8. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Elkind M.S.V., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients with Cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70:926–938.
 9. Kanduri J., More L.A., Godishala A., Asnani A. Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity. *Cardiol. Clin.* 2019;37:399–405.
 10. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Tagawa S.T., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood.* 2019;133:781–789.
 11. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European

- Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(11): 1945–1960
12. Touyz R.M., Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy. *npj Precis. Oncol.* 2018;2:13.
 13. Potts JE, Iliescu CA, Lopez Mattei JC, et al. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcomes in the United States. *Eur Heart J.* 2019; 40(22): 1790–1800
 14. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Elkind M.S.V., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients with Cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70:926–938.
 15. Herrmann J., Yang E.H., Iliescu C.A., Cilingiroglu M., Charitakis K., Hakeem A., Toutouzas K., Leesar M.A., Grines C.L., Marmagkiolis K. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New—An Evolving Avenue. *Circulation.* 2016;133:1272–1289.
 16. Lyon A.R., Yousaf N., Battisti N.M.L., Moslehi J., Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018;19:e447–e458.
 17. Al-Hawwas M., Tsitlakidou D., Gupta N., Iliescu C., Cilingiroglu M., Marmagkiolis K. Acute Coronary Syndrome Management in Cancer Patients: “Good News” in Cancer Patients? *Curr. Oncol. Rep.* 2018;20:78.
 18. Rohrmann S., Witassek F., Erne P., Rickli H., Radovanovic D. Treatment of patients with myocardial infarction depends on history of cancer. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2017;7:639–645.
 19. Guddati A.K., Joy P.S., Kumar G. Analysis of outcomes of percutaneous coronary intervention in metastatic cancer patients with acute

- coronary syndrome over a 10-year period. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2015;142:471–479.
20. Lenneman C.G., Sawyer D.B. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circ. Res.* 2016;118:1008–1020.
21. Munoz E., Iliescu G., Vejpongsa P., Charitakis K., Karimzad K., Lopez-Mattei J., Yusuf S.W., Marmagkiolis K., Iliescu C. Takotsubo Stress Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68:1143–1144.
22. Doolub G, Mamas MA. Percutaneous coronary angioplasty in patients with cancer: Clinical challenges and management strategies. *J Pers Med.* 20²²; 12(9): 1372
23. Collet J.-P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without *persistent* ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2021;42:1289–1367.
24. Yadav M, Généreux P, Giustino G, et al. Effect of baseline thrombocytopenia on ischemic outcomes in patients with acute coronary syndromes who undergo percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol.* 2016; 32(2): 226–233
25. Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: A review. *Ann Palliat Med.* 2018; 7(2): 265–273
26. Urban P, Mehran R, Colleran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J.* 2019; 40(31): 2632–2653
27. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Muñoz-Pousa I, et al. Usefulness of bleeding after acute coronary syndromes for unmasking silent cancer. *Am J Cardiol.* 2020; 125(12): 1801–1808

28. Kirresh A, White L, Mitchell A, et al. Radiation-induced coronary artery disease: a difficult clinical conundrum. *Clin Med (Lond)*. 2022; 22(3): 251–256
29. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9(14): 1419–1434.
30. Gargiulo G, Giacoppo D, Jolly SS, et al. Effects on mortality and major bleeding of radial versus femoral artery access for coronary angiography or percutaneous coronary intervention: meta-analysis of individual patient data from 7 multicenter randomized clinical trials. *Circulation*. 2022; 146(18): 1329–1343.
31. Valgimigli M, Saia F, Guastaroba P, et al. Transradial versus transfemoral intervention for acute myocardial infarction: a propensity score-adjusted and -matched analysis from the REAL (REgistro regionale AngiopLastiche dell’Emilia-Romagna) multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5(1): 23–35.
32. Seto AH, Roberts JS, Abu-Fadel MS, et al. Real-time ultrasound guidance facilitates transradial access: RAUST (Radial Artery access with Ultrasound Trial). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8(2): 283–291.
33. Madder RD, Seth M, Sukul D, et al. Rates of intracoronary imaging optimization in contemporary percutaneous coronary intervention: a report from the BMC2 registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022; 15(10): e012182.
34. Leong DP, Cirne F, Aghel N, Baro Vila RC, Cavalli GD, Ellis PM, Healey JS, Whitlock R, Khalaf D, Mian H, Jolly SS, Mehta SR, Dent S. Cardiac Interventions in Patients With Active, Advanced Solid and Hematologic Malignancies:

- State-of-the-Art Review.
JACC CardioOncol.
2023;5(4):415-430.
35. de la Torre Hernandez JM, Hernandez FH, Alfonso F, et al. Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(4): 351–358.
36. Iliescu CA, Cilingiroglu M, Giza DE, et al. „Bringing on the light” in a complex clinical scenario: Optical coherence tomography-guided discontinuation of antiplatelet therapy in cancer patients with coronary artery disease (PROTECT-OCT registry). *Am Heart J.* 2017; 194: 83–91.