



## Literature Review: Dampak Warfarin terhadap Risiko Kanker

Maleeka Jasmine Nadzira Ramadhani

Departemen Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat,  
Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Jalan Dr. Ir. H. Soekarno, Mulyorejo, Kota Surabaya, Jawa Timur, 60115

Korespondensi Penulis: [maleeka.jasmine.nadzira-2021@fkm.unair.ac.id](mailto:maleeka.jasmine.nadzira-2021@fkm.unair.ac.id)

**Abstract.** *Venous Thromboembolism (VTE) is a common complication in cancer patients. The treatment of VTE in cancer patients involves anticoagulant therapy using Vitamin K Antagonists (VKAs), including warfarin. VTE can be managed with warfarin administration, typically preceded by bridging therapy with heparin. The objective of this literature review is to examine and analyze studies related to the impact of warfarin use on cancer risk. The review was conducted on articles published in English over the past 10 years (2013–2024) using electronic databases such as Google Scholar and PubMed. The findings suggest that warfarin may be associated with improved overall survival in cancer patients and may have protective effects against certain types of cancer. Warfarin may exhibit antineoplastic properties through mechanisms both dependent on and independent of coagulation pathways, the latter mediated by the inhibition of the GAS6-AXL signaling pathway.*

**Keywords:** Warfarin, Cancer, Venous Thromboembolism (VTE)

**Abstrak.** Tromboemboli Vena (VTE) merupakan salah satu komplikasi umum pada pasien kanker. Terapi VTE pada pasien kanker adalah dengan pengobatan antikoagulan menggunakan VKA (*Vitamin K Antagonist*), termasuk warfarin. VTE dapat diterapi dengan pemberian warfarin yang sebelumnya telah diawali dengan *bridging therapy* menggunakan heparin. Tujuan literatur ini adalah untuk meninjau dan menganalisis penelitian terkait dampak penggunaan warfarin terhadap risiko kanker. Tinjauan literatur dilakukan pada artikel yang diterbitkan dalam bahasa Inggris selama 10 tahun terakhir (2013 - 2024) menggunakan database elektronik seperti Google Scholar dan PubMed. Hasil penelitian menunjukkan bahwa warfarin mungkin berhubungan dengan peningkatan kelangsungan hidup penderita kanker secara keseluruhan dan mungkin memiliki efek protektif terhadap jenis kanker tertentu. Warfarin dapat menunjukkan sifat anti-neoplastiknya melalui mekanisme yang bergantung pada jalur koagulasi dan mekanisme yang tidak bergantung pada jalur koagulasi, yang terakhir dimediasi oleh penghambatan jalur pensinyalan GAS6-AXL.

**Kata kunci:** Warfarin, Kanker, Tromboemboli Vena (VTE)

### 1. LATAR BELAKANG

Tromboemboli Vena (VTE) merupakan komplikasi umum pada pasien kanker yang mengakibatkan terbentuknya suatu bekuan atau gumpalan darah (trombus) dan sumbatan aliran pada pembuluh vena (Beckman *et al.*, 2010). Warfarin beserta VKA (*Vitamin K Antagonist*) lainnya merupakan satu-satunya pilihan untuk pengobatan antikoagulan VTE pada pasien kanker. Sejak awal tahun 2000, penggunaan warfarin untuk indikasi ini secara bertahap menurun dari 90% menjadi kurang dari 30% selama dua dekade, disertai dengan peningkatan penggunaan *Low-Molecular-Weight Heparin* (LMWH) dan *Direct Oral Anticoagulants* (DOAC) (Delate *et al.*, 2020). Perubahan dalam *clinical practice* ini sebagian besar dipengaruhi oleh data uji klinis yang menunjukkan keunggulan LMWH dibandingkan warfarin dalam pengurangan VTE berulang tanpa peningkatan risiko perdarahan besar. Saat ini, LMWH dan DOAC merupakan standar perawatan untuk VTE pada pasien kanker yang didukung oleh

pedoman praktik klinis utama (Lyman *et al.*, 2021). Penggunaan warfarin dalam konteks kanker telah dibatasi pada populasi tertentu seperti pasien dengan gangguan ginjal berat, katup jantung prostetik, berat badan ekstrim, sindrom antifosfolipid risiko tinggi, dan hambatan biaya dan suntikan harian.

Berdasarkan guideline saat ini, VTE dapat diterapi dengan pemberian warfarin yang sebelumnya telah diawali dengan *bridging therapy* menggunakan heparin. Terapi menggunakan VKA (*Vitamin K Antagonist*) jenis warfarin membutuhkan pemantauan yang ketat dan berkala guna mempertahankan INR (*International Normalized Ratio*) yang optimal (2.0-3.0) (Ortel *et al.*, 2020). Pada penelitian Zacharski *et al.* (1981) Warfarin telah terbukti dapat memperpanjang kelangsungan hidup pasien kanker paru-paru sel kecil. Namun, penelitian yang membahas dampak penggunaan warfarin pada risiko kanker masih terbatas. Oleh karena itu, makalah ini bertujuan untuk meninjau literatur yang relevan untuk meringkas dampak penggunaan warfarin pada risiko kanker.

## 2. KAJIAN TEORITIS

Tromboemboli vena (VTE) merupakan salah satu komplikasi serius yang umum terjadi pada pasien kanker. Kondisi ini muncul akibat interaksi kompleks antara proses keganasan dan sistem homeostasis tubuh, di mana sel kanker dapat menginduksi aktivasi koagulasi dan meningkatkan risiko pembentukan trombus. VTE tidak hanya menyebabkan morbiditas dan mortalitas, tetapi juga dapat mengganggu jalannya terapi kanker serta menurunkan kualitas hidup pasien.

Dalam pengelolaannya, antikoagulan seperti warfarin telah lama digunakan sebagai standar terapi. Warfarin bekerja dengan menghambat daur ulang vitamin K yang penting dalam aktivasi faktor-faktor koagulasi, sehingga menghambat pembentukan bekuan darah. Namun, terapi warfarin memerlukan pemantauan rasio International Normalized Ratio (INR) yang ketat dan berkala agar tetap berada dalam rentang terapeutik 2,0–3,0. Untuk mencapai stabilitas INR pada awal pengobatan, warfarin sering dikombinasikan dengan terapi jembatan (*bridging therapy*) menggunakan heparin. Kompleksitas pengelolaan warfarin, ditambah dengan potensi efek samping seperti perdarahan, menyebabkan pergeseran preferensi klinis ke arah penggunaan antikoagulan yang lebih modern.

Dalam dua dekade terakhir, pemakaian warfarin secara bertahap mengalami penurunan, dari sekitar 90% menjadi kurang dari 30%, seiring dengan meningkatnya bukti klinis yang menunjukkan efektivitas dan keamanan yang lebih tinggi dari *Low-Molecular-Weight Heparin* (LMWH) serta *Direct Oral Anticoagulants* (DOAC). DOAC seperti edoxaban dan rivaroxaban

tidak hanya efektif dalam menurunkan kejadian VTE berulang, tetapi juga memiliki keunggulan karena tidak memerlukan pemantauan INR dan lebih mudah digunakan dalam praktik sehari-hari. Sebuah studi oleh Giugliano et al. (2013) menunjukkan bahwa edoxaban menghasilkan penurunan kejadian trombotik yang lebih baik dibandingkan warfarin, tanpa peningkatan risiko perdarahan berat. Sementara itu, penelitian oleh Khorana et al. (2019) menemukan bahwa rivaroxaban efektif dalam pencegahan VTE pada pasien kanker berisiko tinggi, dengan hasil yang lebih baik daripada warfarin.

Selain dari segi efektivitas antikoagulan, warfarin juga menarik perhatian karena diduga memiliki efek terhadap proses biologis lain yang berkaitan dengan pertumbuhan kanker, salah satunya adalah angiogenesis. Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru yang sangat penting bagi pertumbuhan dan penyebaran sel kanker. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa warfarin dapat menghambat faktor koagulasi yang juga berperan dalam proses angiogenik, sehingga secara tidak langsung dapat memengaruhi pertumbuhan tumor. Studi oleh Giugliano et al. (2013) mengindikasikan bahwa penghambatan faktor-faktor koagulasi melalui mekanisme kerja warfarin berpotensi berperan dalam memperlambat angiogenesis, meskipun efek ini masih membutuhkan pembuktian lebih lanjut dalam konteks klinis.

Lebih jauh lagi, studi terdahulu oleh Zacharski et al. (1981) mengamati bahwa penggunaan warfarin dapat memperpanjang kelangsungan hidup pasien kanker paru sel kecil, yang mengimplikasikan adanya efek antineoplastik dari warfarin di luar fungsi antikoagulannya. Hal ini menunjukkan bahwa warfarin berpotensi memiliki dampak terapeutik yang lebih luas. Namun demikian, meskipun temuan-temuan ini menarik, penelitian mengenai hubungan antara warfarin dan risiko kanker masih terbatas dan belum cukup kuat untuk dijadikan dasar perubahan besar dalam praktik klinis onkologi. Evaluasi jangka panjang dan studi yang lebih mendalam masih sangat dibutuhkan untuk memahami secara komprehensif potensi manfaat warfarin dalam konteks terapi kanker.

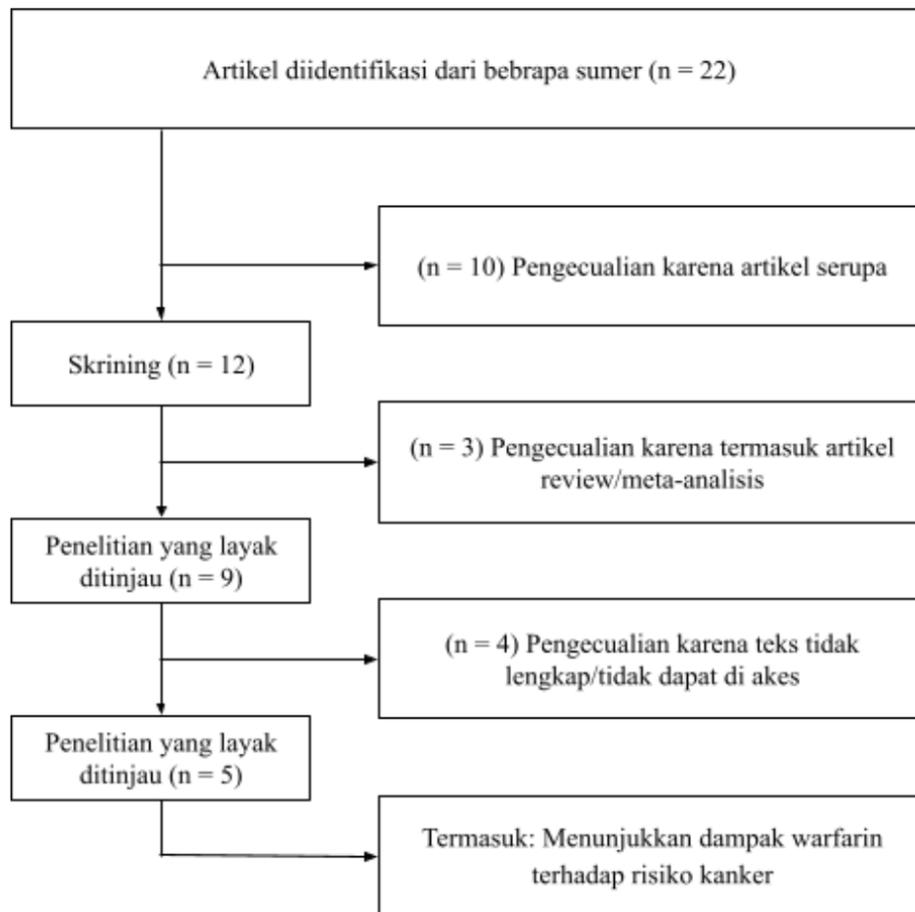
Dalam mengelola pasien kanker dengan VTE, pendekatan multidisiplin menjadi hal yang sangat penting. Penelitian oleh Lyman et al. (2021) menekankan bahwa pemilihan terapi antikoagulan harus mempertimbangkan banyak faktor, termasuk jenis dan stadium kanker, riwayat pengobatan, fungsi organ, dan potensi interaksi obat. Dengan demikian, tidak hanya pemilihan antara warfarin atau DOAC yang menjadi fokus, melainkan juga pengambilan keputusan klinis yang komprehensif melalui kolaborasi antara berbagai spesialis, seperti onkologi, hematologi, dan penyakit dalam.

Meskipun warfarin kini tidak lagi menjadi pilihan utama, pemahaman terhadap mekanisme kerjanya, potensi manfaat tambahan, serta tantangan dalam penggunaannya tetap relevan dalam dunia medis. Penelitian lebih lanjut mengenai efek warfarin terhadap risiko kanker dan dampaknya dalam proses angiogenesis akan membantu memperkuat dasar ilmiah dalam pengembangan pedoman pengobatan yang lebih baik. Seiring dengan meningkatnya prevalensi kanker dan bertambahnya populasi lanjut usia, pengelolaan VTE dengan strategi antikoagulasi yang tepat dan berbasis bukti akan menjadi bagian krusial dalam meningkatkan kualitas hidup dan outcome klinis pasien

### 3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode tinjauan literatur dengan menelusuri artikel ilmiah yang diterbitkan dalam kurun waktu sepuluh tahun terakhir (2013-2024). Pencarian literatur dilakukan melalui basis data elektronik seperti *PubMed* dan *Google Scholar*. Artikel atau jurnal yang diterbitkan dalam bahasa Inggris dicari menggunakan kata kunci "*Warfarin*" dan "*Warfarin on Cancer*". Artikel ilmiah yang ditemukan kemudian dipilih berdasarkan kriteria inklusi yang menunjukkan dampak penggunaan warfarin terhadap penurunan risiko kanker. Artikel ilmiah dengan desain tinjauan literatur dan tinjauan sistematis tidak dimasukkan dalam penelitian ini.

Setelah proses pemilihan selesai, data yang relevan dari artikel yang terpilih dianalisis secara deskriptif dengan cara membandingkan temuan dari berbagai penelitian. Proses ini memungkinkan identifikasi pola, kesamaan, dan perbedaan dalam hasil penelitian, serta membantu dalam menarik kesimpulan mengenai dampak penggunaan warfarin terhadap penurunan risiko kanker. Proses pencarian literatur dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Tata Cara Pemilihan Eksklusi & Inklusi Artikel Penelitian

#### 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Warfarin merupakan derivat dari coumarin yang menghasilkan efek antikoagulasi melalui peranannya dalam mempengaruhi siklus konversi vitamin K bersama dengan vitamin K *epoxide reductase*. Vitamin K merupakan kofaktor yang memperantarai proses karboksilasi dari protein meliputi faktor II, VII, IX, dan X yang berperan dalam proses koagulasi. Karboksilasi memungkinkan faktor koagulasi yang dependen dengan vitamin K dapat menempel pada permukaan fosfolipid sehingga mempercepat proses terjadinya koagulasi (Hirsh *et al.*, 2003). Berdasarkan guideline saat ini, VTE dapat diterapi dengan pemberian warfarin yang sebelumnya telah diawali dengan *bridging therapy* menggunakan heparin. Terapi menggunakan VKA (*Vitamin K Antagonist*) jenis warfarin membutuhkan pemantauan yang ketat dan berkala guna mempertahankan INR (*International Normalized Ratio*) yang optimal (2.0-3.0) (Ortel *et al.*, 2020)

**Tabel 1. Warfarin dan Risiko Kanker**

Desain Penelitian	Populasi	Jenis Kanker	Perbandingan	Hasil	Referensi
Retrospective case-control (single cohort)	Pria usia $\leq 75$	Prostat	Warfarin vs No Warfarin	Tidak ada penurunan signifikan pada risiko kanker prostat	(Blanc <i>et al.</i> , 2014)
Retrospective cohort (Administrative database)	Pria usia 55 – 67	Prostat	Warfarin vs No Anticoagulants	Risiko kanker hanya risiko hanya meningkat pada penggunaan warfarin dosis rendah	(Kinnunen <i>et al.</i> , 2016)
Retrospective cohort (Administrative database)	Usia >50	Semua Jenis Kanker	Warfarin selama $\geq 3$ tahun vs No Warfarin	Terdapat penurunan signifikan pada banyak jenis kanker termasuk paru-paru, payudara, dan prostat	(Haaland <i>et al.</i> , 2017)
Retrospective cohort (Administrative database)	Pria usia 40 – 85	Prostat	Warfarin selama $\geq 3$ tahun vs No Warfarin	Tidak ada penurunan signifikan pada risiko kanker prostat	(Kristense <i>et al.</i> , 2019)
Retrospective case-control	Pria	Prostat	Warfarins vs DOACs	Penurunan risiko kanker prostat pada pria yang mengkonsumsi warfarin	(Parker <i>et al.</i> , 2020)

### Warfarin dan Pencegahan Kanker

Meskipun terdapat perbedaan, potensi manfaat warfarin terhadap kelangsungan hidup pasien kanker cukup menarik sehingga memacu minat penelitian untuk mengeksplorasi lebih jauh apakah warfarin mempunyai efek pencegahan terhadap perkembangan kanker. Sejumlah penelitian membandingkan kejadian kanker dengan pasien yang menggunakan warfarin dan tidak (Tabel 1). Penelitian membandingkan pengguna warfarin dengan bukan pengguna bersifat kontradiktif, dengan beberapa penelitian menunjukkan adanya penurunan signifikan antara warfarin dan kejadian kanker, dimana penurunan signifikan ditemukan terutama pada kanker prostat. Menariknya dalam penelitian terbaru, yang merupakan satu-satunya penelitian yang mengevaluasi DOAC, kejadian kanker prostat menurun secara signifikan pada pengguna warfarin, namun tidak pada pengguna DOAC (Parker *et al.*, 2020). Catatan penting untuk menafsirkan hasil ini termasuk bias deteksi, bias waktu abadi, dimasukkannya penggunaan warfarin tunggal atau jangka sangat pendek yang tidak mungkin memberikan efek yang berarti, dan kemungkinan intervensi bersama dengan antikoagulan lain.

## **Efek Antineoplastic Warfarin**

Warfarin, sebagai antagonis vitamin K, mungkin memiliki sifat anti-neoplastik atau anti-kanker melalui beberapa mekanisme. Terdapat model pra klinis yang menunjukkan mekanisme anti-tumor unik yang tidak bergantung pada aktivitas antikoagulannya, khususnya penghambatan jalur gen 6 (GAS6) -AXL yang spesifik untuk penghentian pertumbuhan. GAS6, ligan reseptor tirosin kinase AXL, adalah protein yang bergantung pada vitamin K yang fungsinya memerlukan  $\gamma$ -karboksilasi domain Gla-nya. Pensinyalan GAS6-AXL memediasi migrasi dan kelangsungan hidup sel, memfasilitasi interaksi sel tumor-stromal, dan berhubungan dengan metastasis, resistensi terhadap terapi, dan hasil yang lebih buruk pada kanker (Tanaka *et al.*, 2021). Defisiensi AXL meningkatkan lingkungan mikro imun dan kelangsungan hidup yang lebih lama dengan kanker pankreas. Warfarin, pada penutupan yang lebih rendah dari yang dibutuhkan untuk antikoagulasi, dapat menghambat sinyal GAS6-AXL, sehingga mengurangi pertumbuhan tumor, metastasis, dan memperkuat efek terapi gemcitabine pada adenokarsinoma duktal pankreas (Kirane *et al.*, 2015). Warfarin dosis rendah juga meningkatkan aktivitas anti-metastatik sel pembunuh alami yang dimediasi AXL. Agen terapeutik yang secara khusus menargetkan GAS6 sedang diselidiki kemanjurannya secara klinis pada kanker ovarium, karsinoma sel ginjal, dan kanker pankreas (Paolino *et al.*, 2014).

## **5. KESIMPULAN DAN SARAN**

Penelitian mengenai potensi warfarin sebagai agen anti kanker telah berlangsung selama beberapa dekade dan menghasilkan berbagai temuan. Para peneliti dari bidang klinis, epidemiologi, dan sains dasar bekerja sama untuk menemukan jawaban yang konsisten mengenai potensi ini. Dengan munculnya data epidemiologi terbaru yang menunjukkan manfaat warfarin terhadap kelangsungan hidup dibandingkan dengan LMWH, diharapkan penelitian tambahan akan mengidentifikasi subkelompok kanker yang paling diuntungkan dari terapi warfarin. Ini mungkin mencakup populasi dengan kondisi penyerta tertentu (seperti fibrilasi atrium atau VTE), jenis kanker (seperti kanker pankreas, lambung, atau prostat), stadium kanker (penyakit awal), dan kemungkinan biomarker (seperti D-dimer, pembentukan trombin, atau ekspresi AXL). Meskipun penggunaan warfarin di klinik semakin terbatas, mungkin ada peluang baru bagi warfarin sebagai terapi tambahan untuk kanker.

**DAFTAR REFERENSI**

- Beckman, M. G., Hooper, W. C., Critchley, S. E., & Ortel, T. L. (2010). Venous thromboembolism: A public health concern. *American Journal of Preventive Medicine*, 38(4), S495–S501.
- Blanc-Lapierre, A., Weiss, D., & Parent, M. É. (2014). Use of oral anticoagulants and risk of prostate cancer: A population-based case–control study in Montreal, Canada. *Cancer Causes & Control*, 25, 1159–1166.
- Delate, T., Charlu, M., Zhu, S., Pai, A., Clark, N. P., Witt, D. M., ... & King, J. B. (2020). Temporal trends in first-line outpatient anticoagulation treatment for cancer-associated venous thromboembolism. *Thrombosis Research*, 196, 367–370.
- Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., ... & Antman, E. M. (2013). Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 369(22), 2093–2104.
- Haaland, G. S., Falk, R. S., Straume, O., & Lorens, J. B. (2017). Association of warfarin use with lower overall cancer incidence among patients older than 50 years. *JAMA Internal Medicine*, 177(12), 1774–1780.
- Hirsh, J., & Hoak, J. (1996). Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A statement for healthcare professionals from the Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation*, 93(12), 2212–2245.
- Khalid, U., Riaz, I. B., & Khan, A. R. (2013). Anticoagulant treatment of venous thromboembolism in cancer patients: Comparative efficacy between direct oral anticoagulants and warfarin. *Thrombosis and Haemostasis*, 110(7), 1133–1141.
- Khorana, A. A., Soff, G. A., Kakkar, A. K., Vadhan-Raj, S., Riess, H., Wun, T., ... & Lee, A. Y. Y. (2019). Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(14), 1318–1328.
- Kinnunen, P. T., Murtola, T. J., Talala, K., Taari, K., Tammela, T. L., & Auvinen, A. (2016). Warfarin use and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Scandinavian Journal of Urology*, 50(6), 413–419.
- Kirane, A., Ludwig, K. F., Sorrelle, N., Haaland, G., Sandal, T., Ranaweera, R., ... & Brekken, R. A. (2015). Warfarin blocks Gas6-mediated Axl activation required for pancreatic cancer epithelial plasticity and metastasis. *Cancer Research*, 75(18), 3699–3705.
- Kristensen, K. B., Jensen, P. H., Skriver, C., Friis, S., & Pottegård, A. (2019). Use of vitamin K antagonists and risk of prostate cancer: Meta-analysis and nationwide case–control study. *International Journal of Cancer*, 144(7), 1522–1529.
- Lyman, G. H., Carrier, M., Ay, C., Di Nisio, M., Hicks, L. K., Khorana, A. A., ... & Alonso-Coello, P. (2021). American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Advances*, 5(4), 927–974.
- O’Rorke, M. A., Murray, L. J., Hughes, C. M., Cantwell, M. M., & Cardwell, C. R. (2015). The effect of warfarin therapy on breast, colorectal, lung, and prostate cancer survival: A population-based cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *Cancer Causes & Control*, 26, 355–366.

- Ortel, T. L., Neumann, I., Ageno, W., Beyer-Westendorf, J., Coppens, M., Darius, H., ... & Schulman, S. (2020). Warfarin and the prevention of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 373, 1222–1230.
- Paolino, M., Choidas, A., Wallner, S., Pranjic, B., Uribealago, I., Loeser, S., ... & Penninger, J. M. (2014). The E3 ligase Cbl-b and TAM receptors regulate cancer metastasis via natural killer cells. *Nature*, 507(7493), 508–512.
- Parker, J., Crawley, D., Garmo, H., Lindahl, B., Styrke, J., Adolfsson, J., ... & Beckmann, K. (2020). Use of warfarin or direct oral anticoagulants and risk of prostate cancer in PCBaSe: A nationwide case-control study. *Frontiers in Oncology*, 10, 571838.
- Tanaka, M., & Siemann, D. W. (2021). Therapeutic targeting of the Gas6/Axl signaling pathway in cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9953.
- Zacharski, L. R., Henderson, W. G., Rickles, F. R., Forman, W. B., Cornell Jr, C. J., Forcier, A. J., ... & Kwaan, H. C. (1981). Warfarin and survival in small-cell lung cancer. *Cancer*, 48(5), 875–883.
- Zacharski, L. R., Henderson, W. G., Rickles, F. R., Forman, W. B., Cornell Jr, C. J., Forcier, A. J., ... & Kwaan, H. C. (1984). Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate: Final report of VA Cooperative Study #75. *Cancer*, 53(10), 2046–2052.
- Zaki, H. A., Alkahlout, B. H., Basharat, K., Elsayed, W. A. E., Abdelrahim, M. G., Al-Marri, N. D. R., ... & Shaban, E. (2023). Low-molecular-weight heparin versus warfarin in adult cancer patients as a precision medicine for thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*, 15(7).