

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Kanker Payudara**

##### **1. Pengertian kanker payudara**

Kanker merupakan penyakit yang diklasifikasikan sebagai penyakit tidak menular, di mana sel atau jaringan tubuh berkembang dengan cepat dan tanpa kendali. Perkembangan sel keganasan tersebut berpotensi merusak keseimbangan metabolisme sistemik serta melakukan infiltrasi ke berbagai sel dan jaringan di sekitarnya (Suparna & Sari, 2022). Kanker payudara (*carcinoma mammae*) adalah neoplasma ganas yang berasal dari jaringan payudara, khususnya epitel duktal atau lobular. Kondisi ini terjadi akibat transformasi sel yang kehilangan mekanisme kontrol normal, sehingga menyebabkan proliferasi abnormal, cepat, dan tidak terkendali (Rizka, Akbar, Putri., 2022).

Secara global, kanker payudara menempati urutan tertinggi dalam daftar diagnosis keganasan pada populasi wanita, dengan kontribusi lebih dari 10% terhadap seluruh temuan kasus kanker baru tiap tahunnya. Selain itu, penyakit ini juga menjadi faktor mortalitas terbesar kedua bagi pasien kanker wanita di seluruh dunia. Kanker payudara berkembang tanpa gejala, sehingga sebagian besar kasus terdeteksi melalui pemeriksaan rutin. Sel-sel abnormal di payudara akan terus tumbuh hingga membentuk massa padat (tumor) di payudara. Jika tidak diobati tepat waktu atau dibiarkan tanpa pengawasan, tumor dapat menyebar ke organ lain di tubuh, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian (Rizka, Akbar, Putri., 2022).

## 1. Patofisiologi kanker payudara

Kanker payudara timbul akibat mekanisme karsinogenesis, yaitu evolusi bertahap dari sel normal menuju sel kanker. Proses tersebut berlangsung secara kronis dan melibatkan modifikasi genetik maupun epigenetik, terutama pada gen yang mengatur pertumbuhan dan pembelahan sel. Perjalanan karsinogenesis secara umum mencakup tiga tahapan pokok, yaitu inisiasi, promosi, dan progresi (Vicko, Ardiansyah, Arifah., 2023).

### a. Tahap inisiasi

Pada tahap ini, sel normal mengalami mutasi genetik permanen akibat paparan agen karsinogenik seperti bahan kimia, radiasi, atau virus. Karsinogen ini dapat bereaksi dengan DNA dan menyebabkan kerusakan struktur gen, terutama pada gen pengendali pertumbuhan seperti *proto-oncogene* dan *tumor suppressor gene*. Mutasi pada gen p53, misalnya, merupakan salah satu mutasi yang paling sering ditemukan pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara (Vicko, Ardiansyah, Arifah., 2023).

### b. Tahap promosi

Sel yang telah mengalami mutasi pada tahap inisiasi akan mengalami perubahan fenotip dan proliferasi abnormal. Agen yang berperan pada tahap ini disebut tumor promotor, contohnya *Tetradecanoyl phorbol acetate* (TPA) dan *fenobarbital*. Agen ini tidak merusak DNA secara langsung, tetapi memicu aktivasi gen dan stimulasi pembelahan sel secara berulang, sehingga mendorong pertumbuhan klon sel abnormal (Vicko, Ardiansyah, Arifah., 2023).

c. Tahap progresi

Merupakan tahap akhir di mana sel abnormal berubah menjadi sel ganas yang mampu melakukan invasi dan metastasis. Pada tahap ini terjadi berbagai perubahan genetik lanjutan seperti instabilitas kromosom, amplifikasi gen, perubahan metilasi DNA, serta gangguan fungsi telomerase. Proses ini menyebabkan sel kehilangan kendali proliferasi dan luput dari mekanisme apoptosis, sehingga terus tumbuh membentuk tumor ganas atau karsinoma (Vicko, Ardiansyah, Arifah., 2023).

## **2. Faktor risiko kanker payudara**

Penyebab pasti karsinogenesis belum dapat dipastikan, tetapi beberapa faktor risiko yang mendukung perkembangan kanker payudara telah diketahui. Berikut adalah faktor risiko dari penyakit kanker payudara :

a. Usia

Usia merupakan faktor risiko utama kanker payudara, dengan risiko meningkat seiring bertambahnya usia. Wanita berusia 50 tahun memiliki risiko delapan kali lipat lebih tinggi dibandingkan usia 30 tahun, sementara kasus kanker payudara jarang terjadi pada usia di bawah 35 tahun. Peningkatan risiko ini kemungkinan terkait dengan paparan hormon estrogen jangka panjang dan interaksi dengan faktor risiko lain yang memerlukan waktu untuk memicu karsinogenesis, sehingga frekuensi tertinggi ditemukan pada wanita di atas 40 tahun (Mirsyad dkk., 2022)

b. Jenis kelamin

Kanker Kanker payudara diketahui sebagai kondisi yang paling umum pada wanita dibandingkan pria. Insiden kanker payudara pada laki-laki relatif rendah, hanya sekitar 1% dari keseluruhan kasus, dengan wanita sebagai kelompok paling berisiko. Faktor hormonal berperan penting dalam proliferasi dan diferensiasi sel

payudara, khususnya estrogen dan progesteron, yang memicu pertumbuhan dan transformasi seluler secara berkelanjutan. Aktivitas hormonal yang tinggi ini menjelaskan tingginya kerentanan wanita terhadap kanker payudara. Walaupun risiko pada pria lebih rendah, kanker payudara pada laki-laki tetap dapat berkembang dan memiliki potensi mortalitas yang substansial. Secara epidemiologis, proporsi pasien laki-laki mencapai sekitar 1,1% dari total kasus, yang menunjukkan bahwa kanker payudara tidak bersifat eksklusif pada wanita (Mega dkk., 2024).

c. Faktor genetik

Peluang seseorang untuk menderita kanker payudara meningkat secara drastis apabila terdapat mutasi spesifik pada gen BRCA1 serta BRCA2 sebagai pemicu genetik utamanya, dengan BRCA1 dan TP53 terkait karsinoma duktal invasif, BRCA2 dengan tumor duktus/lobular, dan CDH1 dengan karsinoma lobular invasif. Mutasi ini bersifat herediter atau somatik, memengaruhi stabilitas genom, dan mengganggu perbaikan DNA melalui *Homologous Recombination Repair*, sehingga meningkatkan kerentanan DNA terhadap karsinogenesis. Sekitar 5–10% kasus terjadi pada pembawa mutasi gen supresor tumor, meningkatkan risiko seumur hidup hingga >90%, dengan BRCA1 memiliki risiko 40% untuk kanker payudara kontralateral dan BRCA2 26%. Kanker payudara pada pembawa mutasi ini cenderung lebih agresif dan muncul pada usia lebih muda (Mochtar dkk., 2021).

d. Riwayat keluarga

Riwayat keluarga merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya kanker payudara, karena berkontribusi pada 5–10% dari seluruh kasus kanker payudara. Individu yang memiliki anggota keluarga tingkat pertama dengan kanker payudara

berisiko 4–6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan individu tanpa riwayat keluarga. Peningkatan risiko juga berkaitan erat dengan adanya riwayat *Carcinoma mammae* pada kerabat derajat kedua dalam silsilah keluarga yang sama. Dalam hal ini, hubungan derajat pertama meliputi orang tua, saudara kandung, serta anak, sedangkan kategori derajat kedua mencakup kakek, nenek, paman, bibi, keponakan, hingga cucu. (Zakia dkk., 2024).

e. Faktor reproduksi

Faktor reproduksi berpengaruh signifikan terhadap risiko kanker payudara. *Menarche* lebih awal (<12 tahun) meningkatkan risiko 1,7 hingga 3,4 kali lebih tinggi, sedangkan wanita yang melahirkan anak pertama setelah usia 30 tahun atau nulipara berisiko lebih tinggi dibanding yang melahirkan pada usia sekitar 20 tahun. Ketidakmampuan menyusui hampir menggandakan risiko, sementara menyusui menurunkan risiko hingga 59% melalui pengurangan paparan estrogen dan percepatan diferensiasi sel payudara (Sukmayenti & Sari, 2018).

f. Tipe histopatologi kanker payudara

Secara histopatologi, kanker payudara diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama, yaitu karsinoma non-invasif (*in situ*) dan karsinoma invasif. Menurut Kemenkes RI (2015), masing-masing kelompok memiliki karakteristik dan implikasi klinis yang berbeda sebagai berikut :

1) *Carcinoma Ductal In Situ* (DCIS)

DCIS merupakan jenis non-invasif yang paling sering ditemukan, mencakup sekitar 15% kasus baru kanker payudara. Pada DCIS, sel-sel kanker terbatas pada saluran duktus tanpa menembus membran basal. Kondisi ini sering dianggap sebagai lesi prakanker. Secara klinis, DCIS jarang terdeteksi sebagai massa, namun

sering ditemukan melalui mamografi berupa mikrokalsifikasi. Dengan penanganan yang cepat dan tepat, prognosis DCIS sangat baik, dengan angka kelangsungan hidup lima tahun mencapai hampir 100%.

## 2) *Carcinoma Lobular In Situ (LCIS)*

LCIS lebih jarang ditemukan dibanding DCIS dan biasanya muncul sebagai temuan insidental pada biopsi. LCIS ditandai oleh proliferasi sel abnormal dalam lobulus, namun tidak bersifat invasif. Saat ini, LCIS tidak lagi dianggap sebagai lesi pra-maligna, tetapi lebih sebagai penanda risiko tinggi untuk berkembangnya kanker payudara invasif di masa mendatang. Lesi ini sering bersifat multipel dan bilateral, tanpa gambaran khas pada *mamografi*.

## 3) *Carcinoma Invasive*

Berdasarkan klasifikasi WHO (2019), karsinoma payudara invasif merupakan kelompok tumor epitel ganas yang telah berpenetrasi melalui membran basal dan memiliki kemampuan untuk menyebar ke jaringan sekitar maupun metastasis jauh. Klasifikasi tipe histopatologi karsinoma invasif ditentukan berdasarkan karakteristik morfologi sel sebagai berikut :

### a) *Invasive Carcinoma of No Special Type (NST)*

Merupakan kelompok karsinoma invasif terbesar yang tidak memiliki ciri morfologi spesifik untuk diklasifikasikan sebagai tipe khusus. Istilah ini digunakan dalam klasifikasi terbaru untuk menggantikan istilah sebelumnya, yaitu *Invasive Ductal Carcinoma*.

### b) *Invasive Lobular Carcinoma*

Tipe kanker yang berasal dari sel-sel lobulus dan secara histopatologis ditandai dengan pola pertumbuhan sel tunggal yang terputus-putus (*single-file pattern*).

c) *Invasive Papillary Carcinoma dan Solid Papillary Carcinoma*

Jenis karsinoma yang menunjukkan pola pertumbuhan papiler. *Solid Papillary Carcinoma* merupakan varian dengan sel-sel yang tersusun padat namun tetap mempertahankan arsitektur dasar papiler.

d) *Invasive Micropapillary Carcinoma*

Varietas karsinoma yang sangat agresif dengan karakteristik sel yang membentuk kumpulan kecil (*tufts*) di dalam ruang kosong artifisial, sering kali berhubungan dengan invasi limfovaskular yang tinggi.

e) *Mucinous Carcinoma*

Tipe karsinoma yang ditandai dengan adanya sel tumor yang mengapung dalam kumpulan mucus ekstraseluler dalam jumlah yang signifikan.

f) *Residual Invasive Carcinoma*

Istilah klinis yang merujuk pada keberadaan massa kanker invasif yang masih ditemukan setelah pemberian terapi sistemik atau neoadjuvant, yang dinilai kembali berdasarkan kriteria histopatologis yang ada.

g. *Grade histopatologi*

Penentuan derajat keganasan jaringan atau *grading* menempati posisi sentral sebagai indikator prognostik yang harus dicantumkan secara eksplisit dalam laporan diagnosis histopatologi kanker payudara. Nilai *grading* adalah komponen kunci dalam penetapan instrumen pengambilan keputusan klinis untuk membantu tenaga kesehatan dan pasien menentukan strategi terapi serta memprediksi risiko luaran negatif, seperti risiko relaps atau angka kematian. Penetapan *grading* dilakukan secara semi-kuantitatif dengan menilai tiga karakteristik tumor

menggunakan sistem skoring numerik 1 sampai 3 yang meliputi pembentukan tubulus atau kelenjar, pleomorfisme inti, serta jumlah mitosis (Kemenkes RI, 2018).

Total akumulasi skor dari ketiga faktor tersebut menentukan klasifikasi derajat keganasan tumor sebagai berikut:

- 1) Grade 1 (Terdiferensiasi Baik): Sel kanker tumbuh lambat dan morfologinya masih menyerupai sel normal.
- 2) Grade 2 (Terdiferensiasi Sedang): Sel kanker memiliki karakteristik di antara *Grade 1* dan *Grade 3*.
- 3) Grade 3 (Terdiferensiasi Buruk): Sel kanker bersifat agresif, tumbuh dengan cepat, serta memiliki bentuk yang sangat berbeda dari sel normal (Kemenkes RI, 2018).

### **3. Pendekatan diagnosis kanker payudara**

#### **a. Pemeriksaan fisik dan klinis**

##### **1) Pemeriksaan payudara sendiri (SADARI)**

SADARI (Periksa Payudara Sendiri) adalah pemeriksaan payudara mandiri yang dianjurkan bagi perempuan dewasa, dilakukan setiap bulan setelah haid. Tujuannya adalah meningkatkan kewaspadaan terhadap perubahan payudara sebagai upaya deteksi dini. Pelaksanaan SADARI mencakup observasi visual di depan cermin untuk menilai bentuk, ukuran, warna kulit, dimpling, perubahan puting, atau pembengkakan, serta mengangkat lengan untuk pemeriksaan tambahan. Pemeriksaan juga meliputi memperhatikan adanya cairan dari puting dan melakukan perabaan payudara saat berbaring maupun berdiri dengan kulit licin. SADARI dapat diajarkan oleh petugas kesehatan di tingkat primer agar perempuan mampu melakukan deteksi dini secara mandiri (Kemenkes RI, 2018).

## 2) Periksa payudara klinis (SADANIS)

Petugas kesehatan di tingkat pelayanan primer memiliki peran penting dalam melaksanakan pemeriksaan klinis payudara secara berkala atau sebagai tindak lanjut dari hasil SADARI yang tidak normal. Hasil evaluasi ini akan menjadi dasar penentuan status klinis kelainan payudara, baik bersifat jinak maupun ganas. Jika ditemukan indikasi yang mencurigakan, protokol rujukan ke tingkat pelayanan sekunder atau tersier harus segera diaktifkan untuk pemeriksaan diagnostik yang lebih mendalam (Kemenkes RI, 2018).

### b. Pemeriksaan radiologi

Berbagai deteksi kanker payudara dapat dilakukan melalui berbagai teknik radiologi, di antaranya *mamografi*, ultrasonografi (USG), dan *magnetic resonance imaging* (MRI). *Mamografi* telah lama diakui sebagai standar pemeriksaan radiologi untuk kanker payudara, karena mampu menampilkan abnormalitas jaringan lunak secara memadai dan mendeteksi mikrokalsifikasi. USG memiliki peran penting terutama pada payudara padat, yang sering ditemukan pada wanita muda dan terkadang sulit dievaluasi dengan mamografi. Sementara itu, MRI memberikan keunggulan karena bebas radiasi pengion dan efektif dalam menentukan ukuran serta penyebaran tumor. (Ramadhania, 2017).

### c. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium pada kanker meliputi analisis darah, urin, atau cairan tubuh untuk mendeteksi kelainan dan kadar zat tertentu. Tes yang umum digunakan antara lain *Complete Blood Count* (CBC) untuk sel darah, tes kimia darah untuk fungsi organ, penanda tumor untuk mendeteksi sel atau protein yang

diproduksi tumor, serta tes genetik atau imunologi untuk perubahan genetik atau seluler spesifik kanker (*National Cancer Institute, 2023*).

#### **4. Penatalaksanaan kanker payudara**

##### **a. Pembedahan**

Dalam tatalaksana kanker payudara, pembedahan berperan sebagai terapi utama, dengan pendekatan yang ditentukan oleh beberapa faktor seperti ukuran tumor, tingkat penyebaran penyakit, dan preferensi pasien. Mastektomi dijalankan sebagai pengobatan lini pertama pada 90% pasien, biasanya bersamaan dengan biopsi kelenjar getah bening untuk mengevaluasi keterlibatan kelenjar regional. Prosedur ini tetap menimbulkan komplikasi pada sebagian pasien, dengan prevalensi sekitar 67%, yang meliputi gangguan mobilitas lengan, penurunan kekuatan tubuh bagian atas, nyeri kronis, mati rasa, serta keterbatasan lingkup gerak sendi bahu (Nurmalasari & Allenidekania, 2023).

##### **b. Radioterapi**

Radioterapi atau terapi radiasi adalah metode pengobatan kanker yang memanfaatkan sinar-X berenergi tinggi atau bentuk radiasi lain untuk menghancurkan sel kanker atau mencegah pertumbuhannya. Terapi ini umum diberikan pada pasien kanker, baik sebagai terapi tunggal maupun dikombinasikan dengan kemoterapi atau tindakan operasi. Menurut waktu pelaksanaannya, radioterapi dibedakan menjadi radioterapi adjuvan (setelah pengobatan utama), radioterapi neoadjuvan (sebelum tindakan lain, seperti preoperasi), dan radiokemoterapi (pemberian radiasi bersamaan dengan kemoterapi) (Nurhayati & Mulyaningsih, 2020).

c. Terapi hormonal

Terapi hormonal merupakan salah satu bentuk penatalaksanaan kanker payudara yang diberikan pada pasien dengan reseptor hormon positif (ER dan/atau PR positif). Terapi ini bertujuan untuk menghambat pengaruh hormon estrogen terhadap pertumbuhan sel kanker, karena estrogen diketahui dapat menstimulasi proliferasi sel kanker payudara yang memiliki reseptor hormon. Salah satu obat yang paling sering digunakan adalah Tamoxifen, yaitu agen antiestrogen selektif (*Selective Estrogen Receptor Modulator/SERM*) yang bekerja dengan cara menghambat ikatan estrogen pada reseptornya di jaringan payudara. Penggunaan Tamoxifen secara luas telah terbukti meningkatkan ketahanan bebas penyakit (*disease-free survival*) serta ketahanan hidup keseluruhan pada pasien kanker payudara dengan reseptor estrogen positif (Agreno dkk., 2022).

d. Terapi target

Terapi bertarget dikembangkan sebagai manajemen terapi untuk kanker payudara dengan sub tipe *Hormone Receptor Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-)*. Dalam sel kanker payudara, ekspresi berlebih pada reseptor tertentu mengaktifkan jalur sinyal intraseluler yang mengontrol proliferasi, pertumbuhan, kelangsungan hidup, migrasi, angiogenesis, dan siklus sel. Terapi target menekan fungsi molekul spesifik yang mendukung aktivitas sel tumor, sehingga menghambat perkembangan kanker. Berdasarkan panduan *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, terapi target yang direkomendasikan meliputi *trastuzumab*, *pertuzumab*, *T-DM1 (Trastuzumab Emtansine)*, dan *lapatinib*, baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi dalam pengaturan *neoadjuvan*, *adjuvan*, dan metastatis (Puspitasari dkk., 2024).

e. Kemoterapi

Pengobatan kanker sangat bergantung pada jenis, lokasi, dan derajat penyebaran penyakit, serta mempertimbangkan kondisi kesehatan umum dan preferensi pasien. Untuk mengatasi sel-sel kanker yang tidak terjangkau oleh prosedur operasi, kemoterapi diterapkan sebagai metode pengobatan menggunakan zat kimiawi khusus. Target utamanya adalah memperlambat hingga memusnahkan sisa-sisa sel abnormal yang masih beredar atau menetap di dalam jaringan tubuh pasien. Pemberian obat dapat dilakukan melalui injeksi, oral (pil atau sirup), maupun krim yang dioleskan pada kulit (Silaen, 2019).

1) Jenis – jenis kemoterapi kanker payudara

Dalam tatalaksana karsinoma payudara, intervensi kemoterapi umumnya diklasifikasikan ke dalam tiga kategori utama, yakni kategori neoadjuvan, adjuvan, serta paliatif, yang masing-masing memiliki tujuan klinis spesifik sesuai kondisi pasien.

a) Kemoterapi neoadjuvant

Terapi neoadjuvan adalah pengobatan praoperatif yang diberikan sebelum pembedahan, meliputi kemoterapi, radioterapi, atau terapi endokrin. Tujuan utamanya adalah mengecilkan ukuran tumor, menurunkan stadium penyakit, dan memungkinkan dilakukannya operasi konservatif payudara. Dalam praktik klinis, terapi ini biasanya berlangsung sekitar tiga bulan untuk mencapai respons optimal dalam pengurangan volume tumor. Selain itu, terapi neoadjuvan memungkinkan evaluasi respons terapi secara dini dan mendukung pengembangan serta persetujuan obat baru pada kanker payudara stadium awal. Agen kemoterapi yang paling sering digunakan dalam regimen neoadjuvan adalah dari kelas antrasiklin (seperti

*doxorubicin* dan *epirubicin*) serta kelas takson (seperti *paclitaxel* dan *docetaxel*), yang diketahui memiliki aktivitas tinggi pada kanker payudara baik tahap awal maupun lanjut (Fajar, Thabry, Yadi., 2024)

b) Kemoterapi adjuvant

Kemoterapi adjuvan merupakan terapi sistemik yang diberikan setelah tindakan bedah atau radioterapi untuk menyingkirkan sel kanker mikroskopis atau mikrometastasis yang tersisa. Terapi ini sangat penting dalam strategi kuratif, karena pada banyak kasus mikrometastasis sudah terbentuk sebelum operasi dan berpotensi menyebabkan kekambuhan. Selain itu, kemoterapi paska operasi membantu mencegah pertumbuhan kembali sel kanker, yang lebih aktif membelah dan lebih responsif terhadap obat pada kondisi sesudah operasi (Wulan & Yuliana, 2019).

c) Kemoterapi paliatif

Berdasarkan pedoman yang diterbitkan oleh NICE, prosedur kemoterapi paliatif merupakan elemen integral dalam skema perawatan holistik bagi individu yang menghadapi kondisi penyakit kronis maupun fase terminal. Fokus utamanya adalah manajemen nyeri dan gejala lain, serta dukungan psikologis, sosial, dan spiritual bagi pasien dan keluarganya. Tujuan dari kemoterapi paliatif sendiri adalah untuk mengantisipasi, mencegah, dan mengurangi penderitaan pasien, serta mempertahankan atau meningkatkan kualitas hidup seoptimal mungkin, meskipun penyakit tidak lagi dapat disembuhkan secara kuratif (Mufrizal & Nashirah, 2022).

2) Efek samping kemoterapi

Efek samping kemoterapi sangat beragam tergantung dari tipe obat, dosis obat, serta lama terapi. Efek samping berat dapat timbul pada pasien pasca kemoterapi

dan sering tidak dapat ditoleransi oleh pasien bahkan menimbulkan kematian. Efek samping yang dapat terjadi meliputi efek psikologis, gejala fisik seperti gastrointestinal, stomatitis, dan efek klinis seperti mielosupresi (R & Surarso, 2016).

a) Efek psikologis

Pengobatan kanker dengan kemoterapi tidak hanya memengaruhi aspek fisik pasien, tetapi juga memberikan dampak psikologis. Efek psikologis yang muncul antara lain kecemasan, depresi, kesedihan, perubahan emosional, stres, penurunan harga diri, dan rasa putus asa. Stres, sebagai salah satu dampak utama, dapat memperburuk berbagai kondisi patologis serta menurunkan fungsi sistem imun, termasuk menurunkan aktivitas sitotoksik sel limfosit T, yang berperan sebagai pembunuh alami sel kanker. Kondisi ini dapat berpotensi memicu proliferasi sel-sel maligna, menstimulasi instabilitas genomik, serta mempercepat invasi massa tumor yang pada akhirnya mengakibatkan penurunan status klinis penderita secara signifikan (Agustina, Yuliani, Bahrul., 2020).

b) Efek fisik

Kemoterapi dapat menimbulkan berbagai efek fisik yang signifikan pada pasien. Salah satunya adalah kerontokan rambut atau *alopecia*, yang diidentifikasi sebagai salah satu bentuk manifestasi klinis paling sering terjadi pada pasien yang menerima kemoterapi docetaxel. *Alopecia* akibat kemoterapi (*Chemotherapy-Induced Alopecia/CIA*) merujuk pada kerontokan rambut parsial atau total, paling umum terjadi pada kulit kepala, namun juga dapat memengaruhi alis, bulu mata, maupun janggut (Perez et al., 2024). Selain itu efek samping lain yang sering muncul adalah stomatitis atau mukositis oral, yang menimbulkan kesulitan makan

dan minum sehingga asupan nutrisi dan hidrasi terganggu. Perubahan struktur mukosa yang meningkatkan risiko infeksi sistemik yang dapat mengancam jiwa pasien (Hartanto & Budijitno, 2017).

c) Efek klinis

Kemoterapi dapat merusak sel mukosa gastrointestinal yang menyebabkan diare. Diare ini mengakibatkan kehilangan cairan dan elektrolit, terutama natrium dan kalium, yang berpotensi menimbulkan dehidrasi, hipokaliemia, dan asidosis, serta dalam kasus yang parah dapat berujung pada syok dan kematian (Anver, Mantik, Manopo., 2017). Secara klinis, mielosupresi kerap muncul sebagai konsekuensi umum yang ditandai dengan berkurangnya populasi sel darah, akibat sifat sitotoksik agen kemoterapi terhadap jaringan hematopoietik. Mielotoksisitas, yang bermanifestasi dalam bentuk mielosupresi atau defisit populasi seluler darah, menjadi salah satu komplikasi yang kerap ditemukan. Hal ini terjadi karena komponen darah memiliki kerentanan yang tinggi terhadap stres oksidatif yang dipicu oleh pemberian agen sitostatika tersebut (Nabilah, Prabowo, Kuncoro., 2024). Efek sitotoksik terhadap sistem hematopoietik yang memicu kerusakan jaringan pembentuk darah dikenal sebagai mielositotoksisitas. Berbagai jenis agen antineoplastik, termasuk di antaranya kelompok platinum (seperti sisplatin dan karboplatin), antrasiklin (doksorubisin), hingga turunan imunomodulator serta alkaloid vinka, telah teridentifikasi secara luas sebagai pemicu utama kondisi tersebut. Tiga jenis mielositotoksisitas akibat kemoterapi dibagi sebagai berikut :

- (1) Neutropenia, yaitu penurunan jumlah neutrofil atau sel darah putih yang berperan dalam melawan infeksi, merupakan salah satu efek samping utama kemoterapi yang dapat membatasi pemberian dosis obat sekaligus

meningkatkan risiko infeksi, morbiditas, dan mortalitas. Kondisi ini berpotensi menimbulkan keterlambatan dalam jadwal terapi, meningkatkan risiko infeksi berat, dan kematian (Febriani & Rahmawati, 2019).

- (2) Trombositopenia, yaitu penurunan jumlah trombosit atau sel darah yang berperan dalam pembekuan darah, dapat membatasi dosis kemoterapi karena meningkatkan risiko perdarahan. Mekanisme trombositopenia meliputi kerusakan sel punca, gangguan maturasi megakariosit, peningkatan apoptosis, serta penghancuran imun. Risiko perdarahan meningkat seiring penurunan jumlah trombosit, dan beberapa obat kemoterapi dapat mempercepat proses ini (Febriani & Rahmawati, 2019).
- (3) Anemia, yaitu penurunan jumlah eritrosit atau hemoglobin dalam darah, umum terjadi pada pasien kanker akibat gangguan pembentukan sel darah merah, kehilangan darah, disfungsi ginjal, maupun toksisitas kemoterapi. Agen kemoterapi berbasis platinum sering menyebabkan anemia melalui penekanan sumsum tulang dan menurunnya produksi eritropoietin. Efek mielosupresif yang berulang selama siklus terapi dapat memperberat kondisi anemia (Febriani & Rahmawati, 2019).

## **B. Trombosit pada Kanker Payudara**

### **1. Trombosit**

Secara morfologis, trombosit diidentifikasi sebagai fragmen seluler tanpa nukleus yang berbentuk diskus dengan karakteristik sitoplasma basofilik serta inklusi granula azurofilik. Elemen darah ini merupakan hasil fragmentasi sitoplasmik dari megakariosit di dalam medula spinalis, yang membawa berbagai faktor koagulasi esensial bagi proses hemostasis. Jumlah trombosit normal adalah

antara 150.000-400.000 per mikroliter (Kemenkes RI, 2022). Produksi trombosit berada dibawah kontrol zat humoral yang dikenal sebagai trombopoietin. Trombosit dihasilkan dari pecahan fragmen megakariosit dengan setiap megakariosit menghasilkan 3000- 4000 trombosit. Setelah trombosit matur dan keluar dari sumsum tulang sekitar 70% dari keseluruhan trombosit terdapat disirkulasi dan sisanya terdapat di limfa. Sirkulasi **trombosit** dalam pembuluh darah memiliki rentang waktu yang terbatas, yakni berkisar antara lima hingga sembilan hari. Setelah mencapai fase senesens (penuaan) atau mengalami kerusakan struktural, elemen seluler ini akan dieliminasi melalui mekanisme filtrasi di dalam **lien**, yang selanjutnya diikuti dengan pelepasan populasi trombosit baru ke dalam aliran sistemik (Ningtyas & Sutomo, 2024). Peran krusial trombosit berpusat pada mekanisme hemostasis. Saat terjadi diskontinuitas jaringan, paparan terhadap serat kolagen akan menstimulasi adhesi dan agregasi trombosit di area lesi, yang secara simultan memicu respons vasokonstriksi vaskular. Proses ini menginisiasi kaskade koagulasi yang menghasilkan polimerisasi fibrin. Struktur jaring-jaring fibrin tersebut kemudian memperkuat sumbat trombosit untuk menutup area luka secara efektif, sehingga perdarahan aktif dapat terhenti. (Wilhelm *et al.*, 2023).

## 2. Peran Trombosit pada Kanker Payudara

Trombositopenia umum terjadi pada pasien kanker. Meski bisa disebabkan oleh proses penyakit yang mendasarinya sendiri, paling sering merupakan akibat dari kemoterapi mielosupresi. Risiko trombositopenia akibat kemoterapi (CIT) bervariasi menurut jenis kanker dan rejimen kemoterapi yang digunakan. (Kilpatrick *et al.*, 2021). Sinergi antara elemen trombosit dengan sel-sel neoplasma melibatkan mekanisme molekuler yang sangat rumit. Dalam konteks

mikrolingkungan tumor, trombosit berkontribusi secara signifikan terhadap stimulasi angiogenesis, yang secara mekanistik mempermudah inisiasi fokus metastatik. Hal ini dimungkinkan melalui sekresi berbagai mediator parakrin, termasuk *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) serta *Transforming Growth Factor-beta* (TGF-). Selain itu, faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit memiliki peran penting dalam mendukung pertumbuhan dan invasi tumor (Misiewicz & Dymicka-piekarska, 2023).

### **C. Limfosit pada Kanker Payudara**

#### **1. Limfosit**

Limfosit merupakan sel imun spesifik yang berfungsi melindungi tubuh dari infeksi mikroorganisme dan perkembangan tumor, seperti multiple myeloma, serta memediasi penolakan jaringan pada transplantasi organ. Sel-sel ini terdapat dalam darah dan cairan limfe, yakni cairan transparan yang bergerak melalui pembuluh limfatik untuk menghubungkan nodus limfatikus di seluruh tubuh. Ukuran limfosit berdiameter sekitar 7-20 mikrometer. Menurut Kemenkes RI (2011), nilai normal jumlah limfosit yaitu 15-45% (800-4000sel/mm<sup>3</sup>) (Safitri dkk., 2022). Mekanisme pertahanan spesifik atau imun adaptif dimediasi oleh dua garis keturunan limfosit utama, yakni sel B dan sel T. Dalam paradigma imunologi, sel B menginisiasi respons humoral melalui produksi imunoglobulin (antibodi), sementara sel T mengoordinasi imunitas seluler yang berperan krusial dalam pengendalian patogen intraseluler seperti virus serta mekanisme rejeksi jaringan transplan (*graft rejection*). (Ramona & Prakoeswa, 2020).

a. Limfosit T

Limfosit T merupakan komponen utama imunitas seluler yang bekerja melalui pengenalan antigen spesifik. Berdasarkan fungsi dan reseptor yang diekspresikan, limfosit T terdiri atas tiga subpopulasi utama, yaitu sel T helper ( $CD4^+$ ) yang berperan mengoordinasikan respons imun melalui sekresi sitokin serta membantu aktivasi sel B dan makrofag, sel T sitotoksik ( $CD8^+$ ) yang bertugas menghancurkan sel terinfeksi virus maupun sel yang mengalami transformasi menjadi sel kanker, serta sel T regulator yang berfungsi menjaga keseimbangan respons imun dan mencegah terjadinya reaksi autoimun. Setiap subtipe limfosit T mengenali antigen yang dipresentasikan oleh molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I atau II pada permukaan *antigen-presenting cell* (APC), sehingga menghasilkan respons imun yang spesifik dan terarah (Bella & Mustakim, 2025).

b. Limfosit B

Respons imunitas humoral dimediasi oleh aktivitas limfosit B yang memiliki kemampuan spesifik dalam mensintesis dan mensekresi molekul antibodi ke dalam sirkulasi. Setelah mengenali antigen, limfosit B mengalami aktivasi dan diferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi spesifik. Antibodi tersebut akan menandai patogen sehingga dapat dinetralkan atau dihancurkan oleh komponen lain dalam sistem imun, seperti makrofag dan komplemen. Selain itu, limfosit B juga membentuk sel memori yang akan merespons lebih cepat jika terjadi infeksi ulang oleh patogen yang sama (Bella & Mustakim, 2025).

2. Peran Limfosit pada Kanker Payudara

Limfosit memainkan peran penting dalam kekebalan tumor, seperti kematian sel sitotoksik, proliferasi sel tumor dan penghambatan migrasi (Greten &

Grivennikov, 2019). Penurunan jumlah limfosit dianggap sebagai penyebab rendahnya respon imun tubuh terhadap tumor, yang menyebabkan perkembangan tumor dan metastasis (Demaria & Vivier, 2020). Melalui mekanisme sitotoksitas, elemen limfosit mampu menginisiasi kaskade apoptosis pada sel-sel neoplasma, yang secara efektif berperan dalam meregulasi serta menghambat progresivitas massa tumor. Jumlah limfosit yang tinggi mencerminkan respon imun yang baik dan berkaitan dengan efektivitas kemoterapi yang lebih tinggi, sedangkan jumlah limfosit yang rendah menunjukkan kondisi imun yang lemah dan berhubungan dengan efektivitas kemoterapi yang menurun. Peningkatan jumlah limfosit setelah kemoterapi menandakan adanya perbaikan sistem pertahanan tubuh dalam melawan sel kanker (Astuti, 2018).

#### **D. PLR (*Platelet to Lymphocyte Ratio*)**

*Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR)* merepresentasikan indikator prognostik yang mensinergikan estimasi risiko melalui integrasi dua parameter hematologi, yakni jumlah trombosit dan limfosit, ke dalam satu nilai rasio tunggal. (Nilasari & Iskandar, 2021). Rasio trombosit-limfosit (PLR) merupakan salah satu indikator hematologi yang berperan mencerminkan status imun pasien kanker payudara secara sistemik dan mencerminkan respon inflamasi yang terkait dengan proliferasi dan metastasis sel kanker. PLR mudah diperoleh dari pemeriksaan darah rutin yang dihitung dengan membagi jumlah trombosit absolut dengan jumlah limfosit absolut dari hasil pemeriksaan hitung darah dengan rumus berikut :

$$PLR = \frac{\text{Jumlah Hitung Trombosit}}{\text{Jumlah Hitung Limfosit}}$$

Jumlah trombosit yang meningkat dan jumlah limfosit yang menurun menyebabkan rasio PLR meningkat. PLR yang meningkat sering dikaitkan dengan

adanya progresivitas kanker payudara dan derajat diferensiasi sel kanker. Trombosit tidak hanya berperan dalam koagulasi, tetapi juga aktif mendukung progresi dan metastasis sel kanker melalui pembentukan agregat *platelet*-sel tumor, pelepasan granula bioaktif, serta stimulasi angiogenesis dan kolonisasi metastatik, sekaligus melindungi sel tumor bersirkulasi dari eliminasi oleh sel imun (Braun *et al.*, 2021). Sementara itu, limfosit, terutama sel T dan limfosit tumor-infiltrating, berperan dalam mengontrol pertumbuhan tumor melalui aktivitas sitotoksik dan induksi apoptosis. Namun peran ini bersifat kompleks dan kontekstual, karena beberapa sub tipe limfosit dalam mikrolingkungan tumor dapat mendukung progresi kanker jika mengalami disfungsi atau imunosupresi lokal (Kim *et al.*, 2025).

*Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR) sebagai indikator prognostik memiliki variasi nilai ambang batas (*cut-off*) antar studi yang dipengaruhi oleh karakteristik populasi, stadium penyakit, jenis terapi, hingga metode pemeriksaan. Meskipun terdapat variasi tersebut, penetapan nilai *cut-off* yang tepat sangat krusial untuk memvalidasi stabilitas nilai prognostiknya. Berdasarkan meta-analisis terbaru yang dilakukan oleh Zhao dkk. (2025) terhadap pasien kanker payudara, ditetapkan nilai *cut-off* sebesar 150 sebagai titik potong yang optimal. Nilai ini dianggap mampu memberikan gambaran klinis yang signifikan dalam menilai keseimbangan antara inflamasi pro-tumor dan respon imun anti-tumor. Penggunaan nilai ambang batas 150 tersebut konsisten dengan temuan bahwa PLR tinggi berhubungan dengan *overall survival* (OS) dan *disease-free survival* (DFS) yang lebih rendah, sehingga dapat digunakan sebagai parameter praktis untuk mengevaluasi potensi respons terapi dan tingkat inflamasi sistemik pada pasien (Zhao *et al.*, 2025).

### **E. *Hematology Analyzer***

Kategorisasi pengujian laboratorium hematologi secara garis besar terbagi menjadi varian rutin dan lengkap. Pada prosedur hematologi rutin, parameter yang dianalisis meliputi konsentrasi hemoglobin, nilai hematokrit, serta enumerasi total seluruh elemen seluler darah yang disertai dengan hitung jenis leukosit. Di sisi lain, pemeriksaan hematologi lengkap mencakup seluruh komponen pengujian rutin yang diperluas dengan observasi morfologi sel secara mikroskopis. Evaluasi ini difokuskan untuk mendeteksi adanya keberagaman ukuran, saturasi hemoglobin, hingga abnormalitas struktur sel seperti anisositosis, poikilositosis, serta polikromasia. Pengaplikasian pemeriksaan hematologi bisa dilaksanakan dengan otomatis maupun manual. *Hematology Analyzer* adalah suatu alat yang dipakai dalam melakukan pemeriksaan darah secara lengkap lewat melakukan penghitungan serta pengukuran sel darah. Prinsip kerja instrumen ini mengacu pada mekanisme impedansi elektrik atau hamburan berkas cahaya saat sel-sel darah melintasi area sensor. Pengujian dilakukan terhadap spesimen *whole blood* yang telah dihomogenkan dalam tabung berisi antikoagulan EDTA. Melalui mekanisme aspirasi otomatis, sampel dialirkan menuju sistem internal alat untuk menjalani proses analisis seluler secara komprehensif dan sistematis. (Djibrin & Astuti, 2025).

Mekanisme hematology analyzer mengadopsi prinsip flow cytometry, yang berfokus pada kuantifikasi serta karakterisasi seluler berdasarkan dimensi normalnya. Dalam proses ini, suspensi sel dalam reagen dialirkan melewati suatu celah mikroskopis (*aperture*) yang memungkinkan ribuan sel melintas secara berurutan untuk dihitung secara otomatis oleh sistem sensor. (Hasanah & Hidayat,

2024). Mekanisme fundamental dalam enumerasi sel secara flow cytometry mengintegrasikan teknik impedansi elektrik serta hamburan cahaya (*light scattering*). Penggunaan instrumen otomatis ini menawarkan efisiensi yang lebih unggul daripada prosedur manual, terutama dalam hal kecepatan perolehan data yang telah terintegrasi dengan sistem kendali mutu berbasis jaringan. Selain itu, hematology analyzer memiliki kapabilitas untuk menyajikan analisis komprehensif hingga 19 parameter seluler dengan kapasitas *throughput* mencapai 30 spesimen per jam. (Inya dkk., 2024).