

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Payudara

1. Definisi

Kanker payudara atau *carcinoma mammae* merupakan tumor ganas yang tumbuh dan berkembang pada saluran payudara, jaringan lemak hingga jaringan ikat pada payudara. Perkembangan kanker ini sering kali bersifat progresif dan tidak menunjukkan gejala klinis yang nyata pada kondisi awal, namun memberikan dampak yang fatal jika tidak ditangani (Rochmawati, 2020). Penyakit ini ditandai dengan proliferasi sel yang tidak terkendali, sehingga membentuk benjolan padat yang umumnya terfiksasi (tidak dapat digerakkan). Seiring progresivitasnya, sel kanker dapat bermetastasis ke organ lain, yang diawali dengan pembengkakan kelenjar getah bening ketiak, keluarnya cairan abnormal dari puting, serta perubahan morfologi payudara (Susilawati & Nurhayati, 2024).

2. Faktor risiko

Menurut Jamil dkk. (2024), terdapat beberapa faktor risiko yang mempengaruhi kanker payudara yakni:

a. Jenis kelamin

Kanker payudara 100 kali lebih sering terjadi pada perempuan karena sel payudara lebih sering terpapar hormon estrogen dan progesteron, sedangkan pada laki-laki angkanya hanya sekitar 1%. Paparan hormon ini menjadi faktor risiko, karena estrogen dan progesteron merangsang proliferasi sel epitel payudara. Semakin lama dan sering sel-sel ini terpapar hormon, semakin besar peluang terjadinya mutasi DNA dan transformasi menjadi sel kanker. Selain itu, hormon-

hormon ini dapat meningkatkan ekspresi gen yang mendorong pertumbuhan tumor, sehingga sel payudara pada perempuan lebih rentan terhadap keganasan dibandingkan sel payudara laki-laki.

b. Usia

Usia merupakan faktor risiko penting kanker payudara, dengan sebagian besar kasus pada wanita >50 tahun. Risiko kanker meningkat seiring bertambahnya usia karena akumulasi perubahan genetik dan seluler yang terjadi selama hidup, termasuk mutasi DNA, gangguan perbaikan sel, dan akumulasi paparan faktor lingkungan atau hormon. Kemenkes RI mengklasifikasikan usia menjadi usia dewasa (19–44), pra lanjut usia (45–59), dan lanjut usia (>60), dengan risiko meningkat di setiap kelompok yang lebih tua.

c. Riwayat keluarga

Riwayat keluarga yang mengidap kanker payudara meningkatkan risiko seseorang hingga dua kali lipat, terutama karena adanya gen yang diwariskan (predisposisi), seperti mutasi BRCA1. Kanker jenis familial ini cenderung menyerang pada usia muda dan seringkali melibatkan kedua payudara. Karena terkait dengan faktor genetik, risiko ini juga dapat meluas pada keganasan organ lain seperti ovarium dan usus besar.

d. Hormon reproduksi dan menstruasi

Hormon endogen, seperti estradiol, progesteron, dan prolaktin, berperan dalam proliferasi sel payudara serta proses karsinogenesis, karena hormon-hormon ini merangsang pertumbuhan dan pembelahan sel epitel payudara. Sementara itu, hormon eksogen, misalnya melalui terapi pengganti hormon yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara, terutama jika digunakan dalam jangka

panjang. Faktor reproduksi juga mempengaruhi risiko, di mana menarche dini meningkatkan risiko sementara itu, menopause dini cenderung menurunkan risiko dibandingkan menopause yang terjadi lebih lambat, kemungkinan akibat durasi paparan hormon yang lebih singkat.

3. Patofisiologi

Menurut Xiong, *et al.* (2025) proses patofisiologi kanker payudara memiliki mekanisme yang kompleks karena melibatkan berbagai tahapan sebagai berikut:

a. Tahap inisiasi

Kanker payudara bermula dari kerusakan DNA pada sel payudara akibat mutasi gen seperti *breast Cancer gene 1* (BRCA1), *breast Cancer gene 2* (BRCA2), *tumor protein p53* (TP53), *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha* (PIK3CA), dan *phosphatase and tensin homolog* (PTEN) yang mengganggu perbaikan DNA dan memicu pembelahan sel tidak terkontrol. Aktivasi jalur PI3K/AKT/mTOR kemudian mempercepat proliferasi sel dan menghambat apoptosis.

b. Tahap promosi

Paparan estrogen yang berlebih dapat mempercepat pertumbuhan sel abnormal dengan berikatan pada *estrogen receptor alpha* (ER α). Ikatan ini mengaktifkan gen yang memicu proliferasi. Estrogen juga meningkatkan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang merangsang angiogenesis, yang memungkinkan sel tumor memperoleh pasokan oksigen dan nutrisi untuk mendukung perkembangannya.

c. Tahap progresi

Progresi kanker payudara menyebabkan sel kehilangan sifat adhesinya melalui *epithelial mesenchymal transition* (EMT), sehingga sel lebih invasif. Sel sekitar tumor akan membentuk lingkungan mikro tumor dengan memproduksi sitokin pro inflamasi, seperti *interleukin - 6* dan *transforming growth factor - β* , yang merangsang angiogenesis serta menekan sistem imun. Selain itu, sel kanker dapat mengekspresikan *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4* (CTLA-4) dan *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) untuk menghambat aktivasi sel T. Mekanisme ini memungkinkan sel kanker menghindari pengenalan serta penghancuran oleh sistem imun.

d. Tahap adaptasi

Sel kanker payudara mengubah metabolisme energi melalui efek *warburg*, yaitu pergeseran dari respirasi mitokondrial ke glikolisis aerobik yang cepat, bahkan saat oksigen tersedia cukup. Gen *myelocytomatosis oncogene* (MYC) meningkatkan ekspresi gen glikolisis dan metabolisme, memperkuat ketergantungan sel kanker pada glikolisis, serta mendukung pertumbuhan dan kelangsungan hidup tumor. Sel stroma pendukung, seperti *cancer-associated fibroblasts* (CAFs), melepaskan metabolit berupa laktat dan piruvat yang dimanfaatkan sel kanker, fenomena ini dikenal sebagai *reverse warburg effect*. Sementara itu, *tumor-associated macrophages* (TAMs) berperan mendukung pertumbuhan tumor, menekan respon imun anti tumor, dan memfasilitasi progresi serta resistensi kanker. Interaksi kompleks ini pada akhirnya menciptakan lingkungan mikro tumor yang kondusif bagi perkembangan sel kanker.

e. Tahap invasi dan metastasis

Proses metastasis sel kanker payudara akan menghasilkan *matrix metalloproteinases* (MMPs) yang berfungsi untuk merusak jaringan di sekitarnya sehingga memungkinkan sel kanker menginvasi pembuluh darah maupun saluran limfe. Sel kanker juga mampu menghindari sistem imun dengan menempel pada trombosit atau mengekspresikan *programmed death – ligand 1* (PD-L1). Mekanisme ini mendukung kelangsungan hidup sel kanker dalam sirkulasi dan memfasilitasi pembentukan tumor sekunder pada organ seperti tulang, paru-paru, hati, dan otak.

4. Manifestasi klinis

Gejala awal kanker payudara umumnya bersifat asimtomatik, namun dapat bermanifestasi sebagai benjolan atau penebalan jaringan payudara, perubahan kulit seperti cekungan (*dimpling*), retraksi puting, serta nyeri saat disentuh. Dalam beberapa kasus ditemukan pula sekresi cairan abnormal atau darah dari puting (Nuzulul & Fauziah, 2022). Seiring perkembangan penyakit, benjolan akan membesar, mengeras, nyeri dan sulit digerakkan. Kondisi ini seringkali disertai dengan perubahan kulit seperti pori menyerupai kulit jeruk (*peau d'orange*), kemerahan, dan kadang muncul benjolan nyeri di ketiak akibat pembesaran kelenjar getah bening (Rizka dkk., 2022).

5. Klasifikasi

a. Kanker payudara *non – invasive*

Kanker payudara *non – invasive* merupakan kondisi kanker payudara yang mengindikasikan belum terjadi penyebaran ke jaringan lain di luar payudara (Zahra dkk., 2024), yang dibagi menjadi dua yakni :

1) *Ductal Carcinoma In situ* (DCIS)

Istilah “*in situ*” berarti di tempat, sedangkan *ductal carcinoma* menggambarkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol di dalam saluran duktus payudara. DCIS adalah lesi prakanker di saluran payudara yang pertumbuhannya terbatas dan belum menyebar. Biasanya muncul sebagai massa yang teraba, tetapi bisa juga tanpa benjolan atau hanya terlihat sebagai keluarnya cairan patologis dari puting atau *pathologic nipple discharge* (Jamil dkk., 2024).

DCIS terdiri dari sel epitel neoplastik di dalam duktus dengan membran basal utuh, berkembang lambat dengan proliferasi dan atypia. Dengan tipe *comedo* (dengan nekrosis) dan *non-comedo* (papiler, solid, mikro papiler, cribriform). Sebagian besar kasus DCIS bersifat positif terhadap reseptor estrogen (ER+), yang diklasifikasikan ke dalam sub tipe Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, atau triple negatif. Perubahan pada mikroRNA dapat mendorong transformasi DCIS menjadi kanker invasif (Coleman, 2019).

2) *Lobular Carcinoma In situ* (LCIS)

Lobular carcinoma in situ adalah kelainan pada lobulus yang ditandai dengan oleh proliferasi sel epitel kecil, yang bersifat monomorfik, dan longgar sehingga tidak menempel erat dan mengisi unit duktus terminal lobular tanpa penyebaran ke saluran terminal. Secara klinis LCIS umumnya bersifat asimtomatik dan ditemukan secara insidental melalui pemeriksaan histopatologi. Secara anatomi, LCIS akan berkembang di dalam lobulus tanpa menginvasi ke jaringan stroma, sehingga secara histopatologi dapat dikategorikan sebagai kanker non invasif (Harbelubun & Rahmawati, 2024).

b. Kanker payudara *invasive*

Kanker payudara *invasive* adalah kanker yang berkembang dari jaringan payudara dan menyerang jaringan sekitarnya, dengan potensi menyebar ke kelenjar getah bening atau organ lain tergantung agresivitasnya (Sahdi & Muin, 2023).

1) *Invasive Breast Carcinoma Of No Special Type (IBC – NST)*

Invasive Breast Carcinoma Of No Special Type (IBC - NST) merupakan tipe kanker payudara yang paling umum, dengan proporsi sekitar 70–80% dari seluruh kasus. IBC – NST merupakan pembaruan nomenklatur dari istilah sebelumnya yakni *Invasive Ductal Carcinoma (IDC)*, yang digunakan karena sebagian besar kanker yang berasal dari duktus tidak menunjukkan karakteristik histopatologi khusus, sehingga kasus diklasifikasikan sebagai “*no special type*” sesuai dengan sistem klasifikasi WHO terbaru (Hoon *et al.*, 2021).

Secara patogenesis, kanker ini bermula pada saluran susu, kemudian menembus dinding duktus dan menginvasi jaringan payudara sekitarnya. IBC – NST biasanya terdeteksi sebagai benjolan keras secara fisik atau pada mamografi, membentuk massa padat, dan secara histopatologi menunjukkan sel pleomorfik, kelenjar abnormal, serta reaksi *desmoplastic*. Kanker ini cenderung menyebar melalui limfatik ke kelenjar aksila, sehingga keterlibatan nodus penting untuk prognosis dan penanganan pasien (Az Zahra dkk., 2024).

2) *Invasive Lobular Carcinoma (ILC)*

Invasive Lobular Carcinoma (ILC) adalah kanker payudara yang berasal dari lobulus dan menyebar ke jaringan sekitarnya, menyumbang sekitar 10–15% kasus. Secara histopatologi, ILC ditandai oleh pola pertumbuhan sel *single-file*, sehingga sel tumor tersusun satu per satu. Berbeda dengan IDC, ILC sering tidak membentuk

massa padat sehingga sulit terdeteksi pada mamografi. Sebagian kasus juga kehilangan ekspresi *E-cadherin*, yang memudahkan penyebaran sel kanker. Tipe ILC cenderung bersifat multifokal dan dapat menyerang kedua payudara (Hasnaini dkk., 2020).

3) *Mucinous Carcinoma*

Mucinous carcinoma merupakan salah satu tipe kanker payudara yang jarang ditemukan dengan proporsi $\pm 2\%$ dari seluruh kasus. Secara histopatologi jenis ini ditandai dengan adanya kumpulan mukin ekstraseluler dalam jumlah besar yang membentuk *mucin pools*. Jenis ini dapat dibedakan menjadi dua yakni *pure mucinous carcinoma* apabila komponen mukin $> 90\%$ dan *mixed mucinous carcinoma* apabila komponen mukin berkisar 10 – 90%, dan bercampur dengan tipe histologi lain (Jung, 2022).

Mucinous carcinoma memiliki karakteristik klinis yang relatif jinak dengan pertumbuhan lambat, batas tumor yang jelas, serta jarang melibatkan kelenjar getah bening terutama pada tipe *pure*. Prognosisnya umumnya lebih baik dengan tingkat kekambuhan yang lebih rendah dibanding tipe *invasive* lain. Namun pada tipe *mixed* prognosis dapat lebih buruk karena adanya komponen yang lebih agresif.

4) *Solid Papillary Carcinoma*

Solid Papillary Carcinoma merupakan jenis kanker payudara dengan insidensi $< 1\%$ dan umumnya terjadi pada usia lanjut dengan rata – rata usia 70 tahun. Kanker ini berasal dari duktus yang mengalami dilatasi dan seringkali ditemukan pada bagian sentral payudara. Secara morfologi, tipe ini ditandai oleh nodul berbatas tegas dengan inti fibro vaskular serta tersusun atas sel duktal dengan derajat rendah. Gambaran histopatologinya dapat menyerupai lesi seperti hiperplasia duktal florid,

neoplasia lobular, intracystic papillary carcinoma, maupun ductal carcinoma in situ (DCIS), dengan derajat rendah. Secara klinis *Solid Papillary Carcinoma* umumnya bersifat indolen dengan pertumbuhan lambat dan jarang bermetastasis, kecuali jika disertai komponen invasif (Jadhav *et al.*, 2022).

5) *Invasive Papillary Carcinoma*

Invasive Papillary Carcinoma merupakan subtipe kanker payudara yang jarang ($\pm 0,5\%$) dan umumnya terjadi pada wanita pascamenopause. Tumor ini memiliki karakteristik biologis yang relatif indolen dengan prognosis baik. Tumor jenis ini mencakup spektrum lesi proliferasif mulai dari jinak dan ganas. Secara klinis, IPC sering muncul sebagai massa berbatas jelas dengan pertumbuhan lambat dan dapat menyerupai lesi jinak pada pemeriksaan imaging. Neoplasma papiler payudara sendiri mencakup spektrum lesi dari jinak hingga ganas dengan insidensi $<3\%$, yang menurut klasifikasi WHO dibagi menjadi lesi jinak seperti *intraductal papilloma* dan lesi ganas seperti IPC, *solid papillary carcinoma* (SPC), *encapsulated papillary carcinoma* (EPC), serta *papillary ductal carcinoma in situ* (DCIS). Variasi ini menunjukkan bahwa spektrum neoplasma papiler memiliki perbedaan karakteristik biologis dan prognosis, sehingga memerlukan pendekatan diagnosis dan penatalaksanaan yang tepat (Sentoso & Soewoto, 2025).

6) *Invasive Micropapillary Carcinoma*

Invasive micropapillary carcinoma merupakan subtipe kanker payudara yang jarang, dengan insidensi sekitar 2–8% dan memiliki karakteristik histologis serta biologis yang khas. Secara histopatologi, tumor ini ditandai oleh kelompok sel tumor berbentuk *pseudopapillary* tanpa inti fibro-vaskular yang dikelilingi ruang stroma jernih, serta menunjukkan pola pertumbuhan “*inside-out*” atau polaritas

terbalik. Ciri khas ini berhubungan dengan perilaku biologis yang lebih agresif, termasuk kecenderungan tinggi terhadap invasi limfovaskular dan metastasis ke kelenjar getah bening. Secara klinis, IMPC sering dikaitkan dengan angka kekambuhan lokal yang lebih tinggi dan prognosis yang kurang baik dibandingkan tipe kanker payudara lainnya, meskipun beberapa studi menunjukkan hasil survival jangka panjang yang bervariasi. Oleh karena itu, keberadaan komponen mikropapiler dalam suatu tumor menjadi indikator penting dalam penilaian agresivitas dan prognosis kanker payudara (Qiu *et al.*, 2024).

7) *Residual Invasive Carcinoma*

Residual invasive carcinoma merupakan sisa sel kanker payudara invasif yang masih ditemukan setelah terapi, terutama kemoterapi neoadjuvant. Keberadaan residual tumor ini menunjukkan bahwa respons terapi belum optimal dan berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien yang mencapai *pathological complete response*. Secara klinis dan patologis, evaluasi residual disease dilakukan menggunakan parameter seperti ukuran tumor sisa, keterlibatan kelenjar getah bening, serta sistem penilaian *Residual Cancer Burden* yang mampu mengkuantifikasi tingkat sisa penyakit. Semakin tinggi nilai RCB, semakin tinggi risiko kekambuhan dan penurunan *survival*. Oleh karena itu, residual invasive carcinoma menjadi indikator penting dalam menentukan prognosis serta strategi terapi lanjutan, termasuk terapi adjuvan yang disesuaikan dengan subtype kanker payudara (Xu *et al.*, 2024).

6. *Grading* kanker payudara

Menurut Kementerian Kesehatan RI (2018), *grading* histologi merupakan salah satu parameter penting dalam penilaian karakteristik tumor. Penentuan *grading* dilakukan dengan sistem *Nottingham* secara semi – kuantitatif, yang meliputi tiga komponen utama yakni pembentukan tubulu/kelenjar, pleomorfisme inti, dan jumlah mitosis. Masing – masing komponen dinilai dengan sistem skoring yang kemudian akan dikalkulasikan untuk menentukan derajat keganasan tumor. Nilai *grading* histologi ini memiliki faktor prognostik yang berhubungan dengan tingkat kesintasan pasien yang menjadi dasar dalam pengambilan keputusan klinis.

Derajat keganasan tumor atau *grading* diklasifikasikan menjadi beberapa tingkatan berdasarkan tingkat diferensiasi selnya. *Grade I (Well Differentiated/Low Grade)* menunjukkan tumor dengan struktur yang masih menyerupai jaringan normal, pertumbuhan yang lambat, serta prognosis yang relatif baik. Sementara itu, *Grade II (Moderately Differentiated/Intermediate Grade)* memiliki karakteristik campuran di mana sel-sel sudah mulai menunjukkan perbedaan dari sel normal dengan tingkat agresivitas sedang. *Grade III (Poorly Differentiated/High Grade)* ditandai dengan sel tumor yang sangat berbeda dari sel normal, memiliki aktivitas proliferasi yang tinggi, dan umumnya berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk. Terakhir, *Grade IV (Undifferentiated/Anaplastic)* merupakan tingkat keganasan tertinggi, di mana sel-sel tumor telah kehilangan seluruh karakteristik asal jaringan normalnya, berbentuk sangat abnormal, membelah dengan sangat cepat, serta memiliki sifat yang sangat agresif dengan prognosis yang paling buruk.

Tabel 1
Grading Kanker Payudara

Aspek Penilaian		Skoring
1.	Pembentukan tubulu dan kelenjar a. Mayoritas tumor (>75%) b. Derajat sedang (10 – 75%) c. Sedikit atau tidak ada (<10%)	1 2 3
2.	Pleomorfisme inti a. Kecil, regular, <i>uniform</i> b. Agak membesar menurut jumlah dan variabilitas c. Variasi besar	1 2 3
3.	Jumlah Mitosis Menurut area lapang pandang mikroskop	1 - 3
Grading Final		
Jumlah skor pembentukan tubulu/kelenjar, pleomorfisme inti, dan jumlah mitosis		Total Skor
1.	<i>Grade I</i>	3 - 5
2.	<i>Grade II</i>	6 - 7
3.	<i>Grade III</i>	8 - 9

7. Diagnosis

Berdasarkan panduan penatalaksanaan kanker payudara Kementerian Kesehatan RI (2018), terdapat beberapa alur penegakan diagnosis:

a. Anamnesis dan pemeriksaan fisik

Anamnesis dan pemeriksaan fisik adalah langkah awal yang krusial dalam deteksi kanker payudara, yang meliputi evaluasi terhadap keberadaan benjolan, perubahan tekstur kulit, dan sekresi cairan abnormal dari puting. Pemeriksaan dilakukan melalui inspeksi dan palpasi untuk menilai karakteristik massa secara lokal serta mendeteksi keterlibatan kelenjar getah bening regional. Hal ini menjadi dasar pemilihan pemeriksaan lanjutan serta penentuan tata laksana.

b. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium menjadi bagian dari pemeriksaan sekunder dalam penegakan serta pemantauan diagnosis kanker payudara. Pemeriksaan yang

dianjurkan meliputi pemeriksaan darah rutin dan kimia darah untuk dapat menilai kondisi sistemik pasien serta mendeteksi kemungkinan metastasis. Selain itu, pemeriksaan penanda tumor seperti CA 15 – 3 dan *carcinoembryonic antigen* diperlukan untuk memantau perjalanan penyakit serta efektivitas terhadap terapi.

c. Pemeriksaan pencitraan

1) Pemeriksaan mamografi payudara

Mamografi merupakan pemeriksaan utama untuk skrining dan diagnosis kanker payudara, dilakukan pada hari ke-7–10 setelah menstruasi untuk hasil optimal. Penilaian menggunakan BIRADS dengan tanda primer seperti peningkatan densitas, batas tidak teratur, gambaran stelata, dan mikrokalsifikasi, serta tanda sekunder seperti retraksi kulit, perubahan puting, dan pembesaran kelenjar getah bening aksila. USG payudara digunakan sebagai pelengkap untuk membedakan massa kistik, dengan ciri kecurigaan ganas berupa bentuk taller-than-wide, tepi tidak rata, echo heterogen, dan vaskularisasi tidak beraturan.

2) Pemeriksaan *magnetic resonance imaging*

Pemeriksaan *magnetic resonance imaging*/MRI tidak dijadikan sebagai pemeriksaan skrining rutin karena biayanya yang tinggi dan waktu pemeriksaan yang cenderung lama. Meski demikian, MRI dapat menjadi pilihan pada wanita usia muda dengan jaringan payudara yang padat dan pada individu dengan risiko tinggi mengalami kanker payudara (level 3).

3) Diagnosa *sentinel node*

Biopsi kelenjar sentinel merupakan prosedur yang dilakukan dengan mengambil kelenjar getah bening aksila pertama yang menerima aliran limfatik dari tumor sehingga menjadi awal kemungkinan terjadinya penyebaran kanker. Pemeriksaan

ini dilakukan penyuntikan *blue dye*, *radio colloid* di sekitar tumor yang kemudian akan mengikuti aliran getah bening menuju kelenjar sentinel. Kelenjar yang teridentifikasi akan diangkat dan diperiksa secara histopatologi.

d. Pemeriksaan patologi anatomi

Pemeriksaan patologi kanker payudara meliputi sitologi dan histopatologi. Sitologi diperoleh lewat FNAB, apus, atau analisis cairan untuk menilai jinak/ganas serta pemeriksaan ER/PgR. Histopatologi menggunakan *core/tru-cut biopsy* atau biopsi terbuka, menjadi standar emas untuk menilai keganasan dan dapat dilanjutkan dengan imunohistokimia.

e. Pemeriksaan imunohistokimia

Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) adalah metode yang menggunakan antibodi untuk mendeteksi antigen pada jaringan dan menjadi standar dalam menentukan subtype kanker payudara, memprediksi respons terapi, serta menilai prognosis. Panel IHK utama meliputi ER, PR, HER2, dan Ki-67. Pemeriksaan ER dan PR dapat dilakukan pada blok parafin (*core biopsy* atau eksisi) maupun *cell block*, dengan syarat difiksasi menggunakan Neutral Buffer Formalin 10%. Hasil dianggap positif bila >1% inti sel terwarnai. Penilaian HER2 dilakukan pada jaringan blok parafin yang difiksasi formalin 10% dan tidak dapat dilakukan dari apusan sitologi. HER2 positif bila hasilnya +3, sedangkan hasil +2 memerlukan pemeriksaan lanjutan dengan *in situ* hibridisasi.

8. Tata laksana

a. Pembedahan

Pembedahan merupakan terapi utama pada kanker payudara, dengan jenis tindakan disesuaikan dengan kondisi klinis pasien. Pilihan prosedur meliputi

mastektomi (radikal modifikasi, radikal klasik, atau simple), tindakan onkoplastic, serta *breast conserving therapy* sesuai indikasi klinis. Pada pasien pra menopause dengan kanker hormon-positif, dapat dipertimbangkan *salfingo-ooforektomi bilateral* sebagai bagian dari terapi hormonal (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

b. Terapi radiasi

Radioterapi berperan penting dalam penatalaksanaan kanker payudara, baik sebagai terapi kuratif maupun paliatif. Setelah operasi, radiasi dapat menurunkan risiko kekambuhan dengan mengiradiasi seluruh payudara atau dinding dada serta area regional sesuai tingkat risiko. Pada kasus paliatif, radioterapi digunakan untuk meredakan gejala akibat metastasis dengan pemberian dosis yang lebih singkat (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

c. Terapi Hormonal

Terapi ini diberikan pada pasien kanker payudara dengan reseptor hormon positif *Estrogen Receptor positive* (ER+) atau *Progesterone Receptor positive* (PR+), bertujuan menghambat pengaruh hormon yang merangsang pertumbuhan sel kanker. Obat seperti *tamoxifen* atau *aromatase inhibitor* dipilih sesuai status menopause dan profil HER2. Terapi ini biasanya diberikan sebagai terapi adjuvan setelah operasi selama dengan rentang waktu 5–10 tahun (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

d. Terapi target

Terapi target merupakan jenis terapi yang diberikan pada pasien dengan ekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) positif. Terapi ini diberikan dengan menggunakan obat spesifik seperti *trastuzumab* (herceptin) yang dapat menargetkan protein HER2. Sifat dari terapi ini lebih selektif dibanding

kemoterapi dan umumnya diberikan pada pasien dengan stadium dini di rumah sakit tipe A/B (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

e. Kemoterapi

Kemoterapi merupakan terapi kanker yang menggunakan obat sitotoksik bersifat sistemik yang didistribusikan ke seluruh tubuh untuk menghancurkan sel kanker, termasuk yang bermetastasis. Tujuannya untuk memperlambat pertumbuhan, mengecilkan tumor, dan mengurangi gejala. Meskipun efektif, kemoterapi mempengaruhi sel normal yang aktif membelah seperti sel mukosa, folikel rambut, sumsum tulang, dan organ reproduksi, sehingga dapat menimbulkan efek samping dan menurunkan kualitas hidup pasien (Yanti dkk., 2020).

Kemoterapi terdiri atas beberapa jenis, yaitu kemoterapi *neoadjuvant* yang diberikan sebelum terapi utama seperti pembedahan atau radioterapi dengan tujuan mengecilkan ukuran tumor sehingga meningkatkan efektivitas tindakan (Wintoko dkk., 2022). Kemudian kemoterapi *adjuvant* merupakan kemoterapi yang diberikan setelah tindakan utama seperti operasi atau radioterapi dengan tujuan mengeliminasi sisa sel kanker atau mikro-metastasis yang masih tertinggal, sehingga kemoterapi ini diperlukan untuk mencegah pertumbuhan lanjutan dan meningkatkan respons terhadap pengobatan (Yuliana dkk., 2024). Sementara itu kemoterapi *paliatif* merupakan pendekatan perawatan holistik bagi pasien dengan penyakit kronis yang berfokus pada pengendalian nyeri dan gejala lain, serta pemberian dukungan psikologis, sosial, dan spiritual. Tujuan utama terapi paliatif adalah mencegah dan mengurangi penderitaan serta meningkatkan kualitas hidup pasien dan keluarganya (Mufrizal & Nashirah, 2022).

Kemoterapi dapat diberikan secara per oral (diminum), intramuskular (suntikan ke otot dengan lokasi yang bergantian untuk mencegah kerusakan jaringan), atau intravena (infus/drip), yang merupakan cara paling umum karena distribusi obat ke seluruh tubuh lebih cepat (Fawwaza, 2024). Kemoterapi diberikan dalam bentuk siklus yang menggabungkan periode pemberian obat dan periode istirahat. Umumnya, satu siklus berlangsung selama 21 hingga 28 hari, yang bertujuan untuk mencapai efikasi maksimal dalam membunuh sel kanker sekaligus meminimalisir toksisitas pada jaringan normal, terutama sumsum tulang. Kemoterapi pada kanker payudara dapat diberikan sebagai obat tunggal atau kombinasi, umumnya diberikan dalam 6 - 8 siklus untuk mencapai efektivitas optimal dengan efek samping yang masih dapat ditoleransi dan pemilihan regimen sangat dipengaruhi oleh hasil pemeriksaan imunohistokimia (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Adapun beberapa efek samping yang ditimbulkan dari kemoterapi yakni:

1) Efek klinis

a) Mielosupresi

Efek samping yang umum terjadi dalam hal ini adalah mielosupresi akibat agen kemoterapi yang bersifat toksik terhadap organ pembentuk sel darah sehingga akan sangat mempengaruhi sel – sel darah yang rentan terhadap stress oksidatif. Mielotoksitas merupakan efek yang merugikan dari senyawa toksik terhadap organ pembentuk darah (nabilah dkk., 2024). Mielosupresi adalah penurunan aktivitas sumsum tulang yang mengganggu produksi sel darah. Kondisi ini sering terjadi karena kerusakan sel punca dan progenitor hematopoietik, sehingga sistem hematopoietik dan mekanisme perlindungan sel inang terganggu (Yulastiani dkk., 2024).

Sel punca dan progenitor hematopoietik (HSPC) yang menghasilkan sel darah normal (eritrosit, leukosit, trombosit) apabila terjadi kerusakan dapat menyebabkan mielosupresi, yang menimbulkan pancytopenia, neutropenia, anemia, dan trombositopenia. Manifestasinya akan berbeda tiap individu, tergantung jenis dan jadwal kemoterapi. Kondisi ini biasanya dikelola dengan penundaan atau pengurangan dosis, meski hal ini dapat mempengaruhi efektivitas pengobatan (Crawford *et al.*, 2024).

b) Mual dan muntah

Mual dan muntah akibat kemoterapi merupakan efek samping yang berbeda tiap pasien dan diklasifikasikan menjadi *acute* (0–24 jam), *delayed* (24 jam–6 hari), dan *anticipatory* (sebelum kemoterapi). Hal ini dapat menyebabkan ketidaknyamanan, meskipun obat antiemetik diberikan sebelum kemoterapi untuk mengurangi gejala, mual dan muntah tetap sering terjadi (Kardiyudiani dkk., 2024).

c) Konstipasi dan diare

Kemoterapi dapat merusak mukosa usus dan saraf enterik, yang dapat menimbulkan diare, konstipasi, dan penurunan nafsu makan. Diare terjadi karena kerusakan epitel dan *dysbiosis*, sedangkan konstipasi terjadi akibat penurunan motilitas usus. Dampak ini akan mempengaruhi keseimbangan flora dan elektrolit dalam tubuh pasien (Mcquade *et al.*, 2016).

d) Neuropati perifer

Neuropati perifer akibat kemoterapi umumnya dimulai dengan gangguan sensorik, diikuti motorik dan otonom. Gejala awal muncul pada distal tangan dan kaki dengan pola “*glove and stocking*”, seperti kesemutan, sensasi tertusuk,

gangguan persepsi suhu dan getar, serta parestesia yang dapat mengganggu aktivitas, keseimbangan, dan mobilitas pasien (Giatna dkk., 2023)

2) Efek psikologis

a) *Anxiety* (kecemasan)

Kecemasan pada pasien kanker payudara terjadi akibat kekhawatiran penyakit, efek samping kemoterapi, perubahan fisik, dan kelelahan. Jika tidak ditangani, dapat menurunkan kualitas hidup dan efektivitas pengobatan (Agustin dkk., 2024).

b) Depresi

Depresi pada pasien kanker dapat muncul akibat stres saat menerima diagnosis, proses perawatan yang panjang, efek samping obat, serta perubahan biologis seperti peningkatan kadar kortisol dan penurunan serotonin. Keluhan fisik yang menyertai juga dapat memperberat kondisi psikologis, sehingga diperlukan intervensi yang tepat untuk meningkatkan kualitas hidup pasien (Zulfatul dkk., 2024).

c) *Chemo Brain*

Kemoterapi dapat menyebabkan *chemo brain* yakni gangguan kognitif yang menyebabkan sulit fokus, mudah lupa, lambat berpikir, dan gangguan verbal, visuospatial, atau motorik. Kondisi ini disebabkan kerusakan saraf dan inflamasi otak, dapat muncul selama terapi dan bertahan setelah pengobatan (Wulandari & Wahyunadi, 2020).

3) Efek fisik

a) *Alopecia*

Kerontokan rambut merupakan efek samping umum kemoterapi karena obat juga menyerang folikel rambut yang aktif membelah. Kondisi ini biasanya muncul 1–3 minggu setelah terapi, dapat terjadi bertahap atau menyeluruh, dan lebih sering

terjadi pada regimen kombinasi. Setelah pengobatan selesai, rambut umumnya tumbuh kembali dengan kecepatan dan pola yang bervariasi pada tiap individu (West, 2023).

b) Perubahan kulit dan kuku

Paska kemoterapi kulit akan menimbulkan perubahan warna, hiperpigmentasi di area infus, kulit kering, mengelupas, ruam, dan gatal sebagai reaksi terhadap obat (Wijayanti dkk., 2023). Serta dapat mempengaruhi kuku, yang menyebabkan perubahan warna, garis hitam, kerapuhan, dan onikolisis. Meski tidak berbahaya, kondisi ini menimbulkan ketidaknyamanan dan memerlukan perawatan yang suportif (Trivedi *et al.*, 2020).

c) Status nutrisi dan penurunan berat badan

Kemoterapi dan status nutrisi saling berkaitan, karena mual dan muntah dapat menurunkan asupan makanan dan berat badan. Asupan gizi yang optimal penting untuk mendukung pemulihan, daya tahan tubuh, kualitas hidup, dan efektivitas terapi, meskipun kondisi hipermetabolisme masih dapat menyebabkan penurunan berat badan (Sari & Nurfraini, 2024).

B. Leukosit

Leukosit berasal dari kata (*leuko* = putih dan *cyte* = sel), yang dimana sel darah putih merupakan sel darah berinti. Secara keseluruhan leukosit berfungsi untuk memediasi kekebalan bawaan (non spesifik) yang berupa fagositosis oleh neutrofil dan kekebalan adaptif (spesifik) berupa produksi antibodi oleh sel plasma (Rosita dkk., 2019). Leukosit memiliki bentuk khas yang memungkinkan bergerak dan beradaptasi dengan berbagai kondisi, tersusun atas inti sel, sitoplasma, serta organel

yang mendukung fungsi seluler. Leukosit diklasifikasikan berdasarkan ada tidaknya granula dalam sitoplasma, karena granula tersebut bersifat spesifik dan konsisten ditemukan pada jenis leukosit tertentu maupun pada sebagian besar prekursor mereka. Kelompok granulosit meliputi neutrofil, eosinofil, dan basofil yang memiliki granula spesifik dalam sitoplasmanya. Sementara itu, kelompok agranulosit terdiri dari limfosit dan monosit yang memiliki sitoplasma jernih tanpa granula yang terlihat jelas di bawah mikroskop (Fardiah dkk., 2023).

Leukosit memiliki jumlah normal sekitar 5.000 – 10.000 sel/ μ l dan mampu menembus pori membran kapiler untuk memasuki jaringan melalui proses diapedesis. Sel ini bergerak secara amoeboid, bahkan dapat berpindah hingga tiga kali panjang tubuhnya dalam satu menit, dengan respons kemotaksis positif (mendekati) atau negatif (menjauhi) terhadap zat kimia yang dilepas oleh jaringan rusak. Masa hidup leukosit bergranula cenderung lebih pendek dibandingkan leukosit tanpa granula karena mereka lebih cepat bermigrasi ke area infeksi untuk menjalankan fungsinya (Andika & Puspitasari, 2019).

Menurut Fardiah dkk. (2023), leukosit berperan penting dalam pertahanan tubuh dengan menghancurkan patogen melalui fagositosis dan pembentukan antibodi, serta berfungsi dalam proses reparasi untuk mencegah kerusakan jaringan, terutama pada pembuluh darah. Leukosit juga memberikan respons cepat dan kuat terhadap agen infeksi, mampu meninggalkan kapiler melalui celah endotel untuk menuju jaringan, dan bekerja secara independen dengan bergerak bebas, berinteraksi, serta menangkap partikel atau mikroorganisme asing.

C. Neutrofil dan Limfosit Pada Kanker

1. Neutrofil pada kanker

Neutrofil adalah fagosit granulosit yang berperan dalam pertahanan terhadap target kecil ($<10\text{ }\mu\text{m}$) dan jumlahnya paling banyak berada di darah perifer. Dalam jaringan sehat, neutrofil hanya sedikit, tetapi akan dimobilisasi saat terjadi infeksi atau inflamasi, terutama ketika kompartemen fagosit mononuklear tidak mampu mengendalikan pathogen (Konderman & Nienke, 2024). Mekanisme kerja neutrofil dimulai dengan pengenalan patogen melalui reseptor opsonik dan non-opsonik terhadap PAMP dan DAMP, kemudian mikroba ditelan membentuk fagosom yang berfusi dengan granula untuk melepaskan enzim perusak. NADPH oksidase menghasilkan *Reactive Oxygen Species* melalui *respiratory burst* untuk membunuh mikroba. Selain fagositosis, neutrofil juga melakukan degranulasi dan NETosis untuk menangkap dan membunuh patogen. Neutrofil bermigrasi ke lokasi infeksi melalui kemotaksis dan keluar dari pembuluh darah melalui proses rolling, adhesi, dan migrasi ke jaringan. Proses granulopoiesis dan mobilisasi neutrofil dikendalikan oleh *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* (G-CSF), yang juga digunakan secara klinis untuk meningkatkan jumlah neutrofil dan memobilisasi sel punca hematopoietic. Pada kanker, jumlah neutrofil cenderung meningkat sebagai respons terhadap inflamasi kronis. Sel tumor dan sel imun di mikro lingkungan tumor melepaskan sitokin seperti G-CSF, IL-6, dan TNF- α yang merangsang granulopoiesis di sumsum tulang, mempercepat pelepasan neutrofil ke sirkulasi, serta memperpanjang usia hidupnya. Akibatnya terjadi neutrofilia yang berperan dalam progresi penyakit melalui peningkatan respons inflamasi sistemik (Salzer, 2025).

Neutrofil memiliki dua sisi dalam kanker yakni anti tumor (N1) dan pro tumor (N2). Pada sisi anti tumor (N1) neutrofil dapat membunuh sel kanker dengan ROS, pelepasan granula antitumor (ATPD), mekanisme *Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity* (ADCC), serta dapat diaktifkan pula oleh makrofag untuk dapat menguatkan respon imun tubuh. Namun pada sisi pro tumor (N2) neutrofil dapat mendukung pertumbuhan dan penyebaran kanker dengan meningkatkan angiogenesis, meningkatkan migrasi dan invasi sel kanker yang dapat memicu thrombosis dan menekan kerja sel T yang seharusnya dapat membunuh tumor. Sifat Neutrofil sebagai pro dan anti tumor akan bergantung terhadap sinyal di lingkungan mikro tumor seperti $TGF - \beta$. Selain itu NETs yang dilepaskan oleh neutrofil dapat mengaktifkan sel kanker dorman, melindungi sel tumor dari sitotoksitas sel T, serta memicu metastasis. Bahkan sel tumor juga dapat menempel pada *circulating tumor cells* yang menyebabkan sel kanker lebih mudah untuk menyebar (Lehman & Segal, 2020).

2. Limfosit pada kanker

Berbagai sub tipe limfosit memiliki peran yang berbeda dalam memodulasi respons imun terhadap sel kanker dan variasi keberadaannya akan mempengaruhi prognosis serta respons terapi pasien. Limfosit T ($CD3^+$) menjadi komponen utama dalam imunitas adaptif yang terbagi menjadi limfosit T sitotoksik $CD8^+$ yang berfungsi sebagai efektor utama dalam mengenali antigen tumor melalui MHC I dan limfosit T helper $CD4^+$ yang berperan untuk mengkoordinasikan respons imun melalui sekresi sitokin. Selain sel T limfosit B juga berperan dalam imunitas adaptif melalui produksi antibodi antitumor, penyajian antigen kepada sel T, serta sekresi sitokin walaupun perannya dapat bersifat pro tumor atau antitumor yang akan

bergantung pada mikro lingkungan tumor. Sel tumor sendiri akan mengekspresikan antigen akibat mutasi atau overekspresi protein abnormal sehingga memicu respon *tumor infiltrating lymphocytes*. Meskipun berperan penting dalam pertahanan antitumor, pada pasien kanker jumlah dan fungsi limfosit sering menurun (limfopenia) akibat pelepasan sitokin immunosupresif, peningkatan kortisol, serta efek kemoterapi dan radioterapi yang memicu apoptosis limfosit, sehingga respons imun antitumor melemah (Ifeanyi & Uzoma, 2024).

Aktivasi limfosit T di sekitar jaringan tumor dimulai ketika sel kanker menampilkan antigen melalui MHC kelas I, sehingga dapat dikenali oleh limfosit T CD8+. Sel T CD8+ kemudian berdiferensiasi menjadi sel T sitotoksik yang mampu membunuh sel tumor. Pada sebagian kasus, antigen juga dipresentasikan melalui MHC kelas II, yang mengaktivasi limfosit T CD4+ untuk melepaskan sitokin seperti IFN- γ dan TNF- α . Sitokin ini memperkuat ekspresi MHC kelas I pada sel tumor dan meningkatkan efektivitas kerja sel T CD8+. Peran sel T CD4+ juga penting dalam menjaga aktivasi dan pembentukan sel memori CD8+. Proses ini dibantu oleh sel penyaji antigen yang berfungsi menyampaikan antigen tumor kepada limfosit. Namun, lingkungan mikro tumor mengandung sel T regulator (Treg) yang dapat menekan respons imun, sehingga melemahkan pertahanan antitumor (Diana dkk., 2020).

D. Rasio Neutrofil Limfosit

Rasio neutrofil limfosit merupakan suatu penanda inflamasi sistemik yang saat ini digunakan untuk dapat menilai derajat keparahan dan prognosis suatu penyakit. Rasio neutrofil limfosit didapat dari hasil bagi jumlah neutrofil dengan limfosit

yang didapatkan dari pemeriksaan darah rutin yang relatif lebih murah, mudah, dan dapat ditemukan pada pemeriksaan laboratorium sederhana (Yefta dkk., 2023). Peran rasio neutrofil limfosit dalam hal ini dapat menunjukkan keseimbangan antara respons imun bawaan (innate) dan imun adaptif, neutrofil sebagai sistem imun bawaan akan berperan untuk memberikan respons cepat terhadap infeksi maupun inflamasi. Sedangkan limfosit T dan B menjadi komponen imun adaptif yang berfungsi untuk mengendalikan serta mempertahankan homeostasis sistem imun (Huang & Shen, 2025). Sejalan dengan hal tersebut peningkatan jumlah neutrofil yang cenderung terjadi pada kondisi inflamasi, sementara jumlah limfosit dapat menurun pada keadaan imunosupresi, kombinasi ini yang dapat menyebabkan nilai RNL meningkat sebagai respons terhadap inflamasi sistemik. salah satu penelitian juga mengusulkan kisaran RNL sebagai gambaran inflamasi, yaitu nilai normal sekitar 1–2 dan mulai menunjukkan kondisi inflamasi pada >3, namun kategori ini belum menjadi standar resmi (Zahorec, 2021).

Khusus pada kasus kanker payudara, RNL memegang peranan krusial karena menggambarkan interaksi antara tumor dengan sistem imun inang. Peningkatan neutrofil dapat memfasilitasi lingkungan mikro tumor yang mendukung progresi dan metastasis, sementara penurunan limfosit menandakan melemahnya pengawasan imun (*immunosurveillance*) terhadap sel kanker (C. Liu *et al.*, 2019).

Pada pasien kanker paska kemoterapi, neutrofil dan limfosit sama – sama memiliki sifat yang dapat menunjukkan perubahan jumlah secara cepat sehingga dapat menyebabkan nilai rasio neutrofil limfosit menjadi fluktuatif. Dalam hal ini neutrofil memiliki waktu hidup yang singkat sekitar 6 – 12 jam, kemoterapi yang bersifat mielosupresif dapat menghambat proliferasi prekursor mieloid sehingga

jumlah neutrofil dapat menurun drastis hanya dalam beberapa hari setelah siklus terapi (Liew & Kubes, 2025).

Selain itu jumlah limfosit juga cenderung berfluktuasi karena efek sitotoksik obat terhadap sel imun yang aktif membelah. Stres fisiologis dan peningkatan kadar kortisol juga dapat menyebabkan redistribusi limfosit ke jaringan dan kelenjar getah bening, sehingga jumlahnya dalam sirkulasi menurun. Selain itu, aktivasi imun dan proses inflamasi terkait kanker turut mempengaruhi dinamika limfosit, sehingga perubahan dapat terjadi secara menetap maupun episodik, tergantung siklus terapi dan kondisi klinis pasien. Perubahan cepat pada neutrofil dan sensitivitas limfosit terhadap kemoterapi menjadikan RNL parameter yang sangat dinamis dalam menggambarkan status inflamasi, respon imun, serta dampak kemoterapi terhadap fungsi sumsum tulang (Buonacera *et al.*, 2022).

Meskipun rasio neutrofil limfosit (RNL) semakin diperhitungkan sebagai biomarker prognostik, parameter ini masih memiliki keterbatasan, terutama belum adanya keseragaman nilai *cut-off* antar penelitian, RNL juga dipengaruhi oleh variasi metode dan karakteristik populasi, sehingga menjadi tantangan dalam interpretasi hasil (Ma *et al.*, 2025). Selain itu, RNL rentan terhadap faktor perancu seperti infeksi akut, peradangan non-kanker, dan stres fisiologis, sehingga belum sepenuhnya mencerminkan agresivitas tumor secara spesifik (Hardi dkk., 2023). Meskipun memiliki keterbatasan, penelitian mengenai gambaran nilai RNL tetap penting dilakukan karena dapat memberikan informasi awal tentang status inflamasi dan kondisi fisiologis pasien (Setiarini dkk., 2022).

E. Hematology Analyzer

Seiring berjalannya waktu hingga saat ini instrumen di laboratorium kian berkembang, salah satunya instrumen utama untuk pemeriksaan yakni *hematology analyzer*. Alat ini bekerja sebagai alat otomasi untuk dapat menghitung dan menganalisis berbagai komponen sel darah termasuk eritrosit, leukosit, trombosit, hemoglobin, serta indeks eritrosit (Endrianti dkk., 2024). Instrumen ini memiliki beberapa keunggulan signifikan yang dapat mengefisienkan waktu, karena alat ini berbasis otomatisasi yang mampu menghasilkan hasil hitung darah lengkap dengan cepat dan dapat memproses sampel dalam jumlah banyak. Selain itu jumlah sampel darah yang dibutuhkan untuk satu kali pemeriksaan terbilang cukup sedikit (Arini dkk., 2024).

Prinsip kerja *hematology analyzer* modern menggabungkan beberapa metode fisika dan optik. Impedansi elektrik digunakan untuk menghitung jumlah dan ukuran sel darah melalui perubahan hambatan listrik saat sel melewati bukaan kecil. *Optical light scatter*, prinsip optik ini bekerja dengan menganalisis hamburan cahaya laser guna mengidentifikasi ukuran serta kompleksitas internal sel, sehingga memungkinkan pembedaan antara berbagai jenis sel darah putih untuk mendukung diagnosis klinis yang lebih presisi. *Photometry* atau *colorimetry* akan mengukur kadar hemoglobin berdasarkan intensitas cahaya yang diserap sampel. Gabungan prinsip ini memungkinkan analisis darah otomatis dan cepat, menghasilkan parameter lengkap seperti RBC, WBC, trombosit, hemoglobin, hematokrit, serta indikator ukuran sel untuk mendukung diagnosis dan manajemen pasien (Yanti dkk., 2020).

RNL merupakan salah satu parameter turunan dari pemeriksaan *hematology analyzer* yang memiliki nilai klinis penting dalam manajemen kanker. Parameter ini merupakan penanda inflamasi sistemik yang diperoleh dari hasil hitung jenis leukosit (*differential count*). Secara teknis, RNL dihitung dengan cara membandingkan jumlah absolut neutrofil terhadap jumlah absolut limfosit yang terukur melalui prinsip *optical light scatter* pada alat. Perhitungannya menggunakan rumus sebagai berikut:
$$RNL = \frac{\text{jumlah neutrofil absolut}}{\text{jumlah limfosit absolut}}$$
 (C. Liu *et al.*, 2019).