

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Payudara

1. Definisi

Kanker payudara merupakan suatu penyakit keganasan yang terjadi akibat proliferasi sel-sel abnormal pada jaringan payudara yang tumbuh secara tidak terkendali dan progresif. Proses keganasan ini umumnya berawal dari sel epitel yang melapisi duktus laktiferus atau lobulus kelenjar payudara, kemudian berkembang menjadi massa tumor yang bersifat invasif. Seiring perkembangan penyakit, sel kanker dapat menembus jaringan sekitarnya, menyebar ke kelenjar getah bening regional, serta bermetastasis ke organ lain melalui sistem limfatik dan aliran darah (Smolarz et al., 2022).

Secara biologis, kanker payudara ditandai oleh perubahan genetik dan molekuler yang menyebabkan gangguan mekanisme regulasi siklus sel, apoptosis, dan diferensiasi sel. Perubahan tersebut dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko, antara lain faktor hormonal, genetik, usia, serta paparan lingkungan. Manifestasi klinis kanker payudara sangat bervariasi, mulai dari benjolan yang tidak nyeri hingga gejala lanjut seperti perubahan kulit payudara, retraksi puting, dan tanda metastasis (Nurlaili dkk., 2024)

2. Patofisiologi Kanker Payudara

Secara anatomi, payudara terdiri dari lobulus (kelenjar susu), duktus (saluran), dan jaringan penunjang (stroma) yang dihubungkan dengan sistem vaskular dan limfatik. Sel kanker payudara biasanya berasal dari sel epitel duktal atau lobular dan dapat menembus membran basal untuk berinvasi ke stroma sekitarnya.

Penetrasi ini adalah dasar dari invasi lokal yang menjadi langkah awal menuju metastasis (Trianto, Joewarini, & Rahniayu, 2023). Kanker payudara terbentuk dari sel normal melalui proses rumit yang disebut transformasi (fase inisiasi dan promosi) serta fase metastasis.

a. Fase inisiasi

Pada tahap inisiasi, terjadi perubahan pada materi genetik sel yang mendorong sel tersebut menjadi ganas. Perubahan genetik ini biasanya disebabkan oleh agen tertentu yang dikenal sebagai karsinogen. Selain itu, kelainan genetik pada sel atau faktor lain yang disebut promotor dapat meningkatkan kerentanan sel terhadap karsinogen. Bahkan, kelainan fisik kronis juga dapat membuat sel lebih mudah mengalami transformasi menjadi sel kanker.

b. Fase promosi

Pada fase promosi, sel yang telah mengalami inisiasi mulai berkembang menjadi ganas. Sel yang belum melewati tahap inisiasi tidak akan terpengaruh pada fase ini, karena promosi hanya dapat terjadi bila terdapat kombinasi faktor tertentu, yaitu sel yang rentan dan paparan karsinogen.

c. Fase metastasis

Proses metastasis kanker payudara merupakan proses kompleks di mana sel-sel tumor primer memperoleh kemampuan untuk menyebar ke organ yang jauh. Secara molekuler, sel kanker ini mengalami adaptasi dan interaksi dengan lingkungan mikro tumor (*tumor microenvironment*) sehingga mereka dapat berubah menjadi fenotip yang lebih agresif dan mampu bermigrasi melalui aliran darah atau sistem limfatik menuju jaringan jauh seperti tulang, paru-paru, hati, dan otak. Proses transformasi ini sering melibatkan perubahan seperti *epithelial–mesenchymal*

transition (EMT), yang memungkinkan sel kanker melepas diri dari massa tumor utama dan masuk ke sirkulasi. Sel-sel yang berhasil sampai ke organ baru kemudian berkolonisasi dan tumbuh menjadi tumor sekunder di lokasi tersebut. Pemahaman terhadap mekanisme molekuler di balik metastasis ini penting untuk pengembangan terapi yang menargetkan proses penyebaran kanker dan meningkatkan prognosis pasien metastatik

3. Tipe Kanker Payudara

Menurut Pingkan dkk (2024) tipe kanker payudara dibagi menjadi 2 yakni:

a. Kanker payudara invasif

Kanker payudara invasif yakni sel kanker telah menyebar ke jaringan di sekitar payudara serta ke organ lainnya. Sebagian besar kanker payudara invasif tidak menunjukkan ciri khas tertentu dan dikelompokkan ke dalam kategori *No Specific Type* (NST) atau *Not Otherwise Specified* (NOS). Terdapat berbagai tipe kanker payudara invasif, di antaranya *Invasive Ductal Carcinoma* (IDC) dan *Invasive Lobular Carcinoma* (ILC). Gejala yang mungkin muncul termasuk adanya benjolan pada payudara, perubahan bentuk atau ukuran payudara, kerutan pada kulit payudara, puting susu yang tertarik ke dalam, atau keluarnya cairan dari puting susu. Pengobatan umumnya meliputi pembedahan, kemoterapi, terapi radiasi, serta terapi hormon secara kombinasi.

b. Kanker payudara non-invasif

Kanker payudara yang masih terbatas pada jaringan payudara asalnya disebut kanker payudara in situ, atau karsinoma non-invasif. Jenis-jenis kanker payudara yang termasuk dalam kategori non-invasif ini antara lain:

- *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS). Jenis yang paling umum di mana sel kanker dapat ditemukan adalah dalam saluran payudara.
- *Lobular Carcinoma In Situ* (LCIS). Kanker ditemukan di lobulus payudara. Meskipun LCIS bukanlah kanker itu sendiri, kondisi ini dapat menjadi faktor risiko untuk pengembangan kanker invasif di masa depan.

Gejala sering kali tidak tampak jelas. Pengobatan umumnya mencakup tindakan pembedahan untuk mengangkat jaringan yang terinfeksi, yang kemudian dilanjutkan dengan terapi radiasi atau terapi hormon

4. Faktor Resiko Kanker Payudara

Beberapa faktor yang mempengaruhi kejadian kanker payudara, antara lain:

a. Usia

Sejalan dengan bertambahnya usia, semakin besar kemungkinan untuk mengalami kanker payudara. Berdasarkan data epidemiologi global, median usia diagnosis kanker payudara adalah sekitar 62 tahun. Namun demikian, variasi usia dapat ditemukan antar populasi, di mana pada negara berkembang termasuk Indonesia, kanker payudara cenderung terdiagnosis pada usia yang lebih muda, yaitu rentang 40–60 tahun (Msph et al., 2024)

Penelitian di Indonesia melaporkan bahwa penderita kanker payudara terbanyak terjadi pada kelompok usia 41–50 tahun, diikuti pada usia di atas 50 tahun. Kelompok usia di bawah 30 tahun ditemukan dalam jumlah yang lebih sedikit, menunjukkan bahwa insiden kanker payudara meningkat secara signifikan pada lansia awal hingga lanjut usia (Narisuari & Manuaba, 2020)

b. Hormonal

Faktor hormonal, seperti riwayat menstruasi berupa menopause terlambat, diketahui berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Selain itu, penggunaan hormon estrogen dalam jangka waktu lebih dari 8–10 tahun terbukti dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya kanker payudara. Kehamilan pertama pada usia di atas 35 tahun juga dikaitkan dengan risiko 1,5 hingga 4 kali lebih tinggi dibandingkan kehamilan pada usia 20–34 tahun, sementara kondisi infertilitas meningkatkan risiko kanker payudara sebesar 1,3 hingga 4 kali (Ashariati, 2019).

c. Keturunan

Riwayat keluarga atau keturunan yang memiliki hubungan darah akan berisiko 9,938 kali lebih tinggi untuk mengalami kanker payudara dibandingkan dengan pasien tanpa riwayat keluarga kanker payudara (Maulani et al., 2025)

d. Gaya hidup

Kebiasaan mengonsumsi alkohol dan merokok diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Konsumsi alkohol dapat memengaruhi metabolisme estrogen di hati, sedangkan paparan asap rokok yang bersifat karsinogenik berkontribusi terhadap peningkatan proliferasi sel-sel payudara. Kurangnya aktivitas fisik dan obesitas saat pasca menopause juga dapat meningkatkan kejadian kanker payudara (Suparna, Sari & Karuni, 2022).

5. Stadium Kanker

Stadium kanker payudara merupakan indikator penting untuk menentukan berapa luas penyebaran kanker di dalam tubuh dan memengaruhi pilihan terapi serta prognosis pasien. Sistem penentuan stadium kanker yang paling banyak digunakan adalah sistem TNM yang dikembangkan oleh *American Joint Committee on Cancer*

(AJCC). Sistem ini menetapkan stadium atau tingkat keganasan kanker berdasarkan tiga komponen utama, yaitu T (*tumor*) yang menggambarkan ukuran dan karakteristik tumor primer, N (*Node*) yang menunjukkan keterlibatan kelenjar getah bening regional, serta M (metastasis) yang menandakan adanya metastasis (Kalli et al., 2018).

6. Penatalaksanaan kanker payudara

Penatalaksanaan kanker payudara dilakukan dengan operasi, radioterapi, dan kemoterapi. Ada beberapa faktor yang harus dipertimbangkan dokter saat membuat keputusan pengobatan, yaitu stadium klinis dan derajat perkembangan kanker, kondisi umum pasien, menopause, dan lainnya (Wayuntari, 2023).

a. Bedah

1) Lumpektomi

Prosedur untuk mengangkat tumor, baik yang ganas maupun jinak, pada payudara disebut mastektomi parsial atau operasi pelestarian payudara. Bagi pasien dengan kanker payudara pada stadium awal, lumpektomi dilakukan untuk menjaga bentuk dan penampilan payudara.

2) Mastektomi

Prosedur pengangkatan seluruh atau sebagian jaringan payudara ini dikenal sebagai mastektomi. Mastektomi umumnya diberikan kepada pasien kanker payudara stadium lanjut atau mereka yang memiliki risiko tinggi untuk mengembangkan kanker payudara. Selain itu, mastektomi juga dapat dilakukan sebagai langkah pencegahan terhadap kemungkinan kekambuhan.

b. Radioterapi

Terapi radiasi atau Radio Terapi (RT) merupakan bentuk terapi kanker yang memanfaatkan efek radiasi untuk membunuh sel-sel kanker dan mengecilkan tumor. Sejak penemuan radioaktivitas oleh Marie Curie, seorang pemenang Hadiah Nobel, radioterapi (RT) telah diakui sebagai salah satu metode yang paling penting dan efektif dalam menghancurkan atau melawan tumor. Umumnya, RT menggunakan radiasi foton berenergi tinggi, seperti sinar-X atau sinar gamma (γ), untuk menangani sel kanker. Terapi radiasi bekerja dengan menghancurkan sel kanker dan jaringan tumor melalui mekanisme yang langsung maupun tidak langsung.

c. Imunoterapi

Sejak dekade 1980-an, para peneliti telah mengembangkan pengobatan yang ditargetkan secara imunologis (imunoterapi) untuk kanker payudara, yang memanfaatkan mekanisme pengikatan pada *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) melalui antibodi spesifik. Molekul trastuzumab adalah antibodi monoklonal yang pertama kali disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 1998, untuk pengobatan kanker payudara stadium lanjut metastasis HER2/neu-positif, baik dalam pengobatan adjuvan maupun sebagai lini pertama.

B. Kemoterapi

Kemoterapi adalah bentuk pengobatan yang memanfaatkan zat-zat kimia untuk menghambat perkembangan serta membunuh sel-sel kanker. Sering kali hanya disebut sebagai "kemoterapi," metode ini melibatkan penggunaan obat-obatan untuk mengatasi kanker. Obat tersebut akan diberikan melalui infus, suntikan, atau dalam bentuk tablet maupun cairan. Karena obat ini disalurkan ke aliran darah dan

menyebar ke seluruh tubuh, terapi ini sangat efektif dalam mengatasi kanker yang telah menyebar ke organ-organ yang lebih jauh. Meski terapi ini dapat menghancurkan sel kanker, kemoterapi juga dapat merusak sel normal dan menyebabkan efek samping.

Pemberian kemoterapi pada pasien kanker payudara sering dikaitkan dengan perubahan kondisi hematologis akibat efek sitotoksik obat terhadap sel-sel yang memiliki laju proliferasi tinggi, termasuk sel sumsum tulang. Kondisi ini dapat menyebabkan penurunan atau perubahan jumlah trombosit, hemoglobin, dan leukosit, sehingga pasien berisiko mengalami anemia, trombositopenia, serta infeksi. Oleh karena itu, pemantauan parameter hematologi secara rutin sangat penting selama pasien menjalani kemoterapi (Putri dkk., 2021).

Frekuensi kemoterapi merupakan jumlah siklus kemoterapi yang telah dijalani pasien selama menjalani terapi kanker. Semakin tinggi frekuensi kemoterapi, maka semakin sering tubuh terpapar obat sitotoksik yang dapat memengaruhi kondisi hematologi pasien. Siklus kemoterapi sendiri adalah interval waktu antara satu pemberian kemoterapi dengan pemberian berikutnya yang disertai masa pemulihan tubuh agar sel-sel normal, terutama sel sumsum tulang, dapat kembali memperbaiki diri. Pada pasien kanker payudara, satu siklus kemoterapi umumnya berlangsung selama 21 hari atau 3 minggu, meskipun lama siklus dapat berbeda tergantung jenis dan regimen kemoterapi yang digunakan. Interval tersebut diberikan untuk menyeimbangkan efektivitas terapi terhadap sel kanker serta mengurangi efek toksik terhadap sel normal tubuh (Febriani dkk., 2024).

Kemoterapi juga berperan dalam memengaruhi respon biologis tumor kanker payudara, termasuk proses inflamasi dan angiogenesis. Agen kemoterapi diketahui

dapat memicu pelepasan sitokin proinflamasi yang berkontribusi terhadap perubahan mikroenvironment tumor. Kondisi ini berhubungan dengan progresivitas kanker serta respons terhadap terapi, sehingga kemoterapi tidak hanya berdampak pada sel kanker, tetapi juga pada interaksi antara sel tumor dan sistem imun tubuh (Rahmawati dkk., 2022).

Dalam praktik klinis, keberhasilan kemoterapi pada kanker payudara dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain stadium klinis, jenis histopatologi, kondisi umum pasien, serta kepatuhan terhadap jadwal terapi.

Kemoterapi yang umum digunakan pada pasien kanker payudara diantaranya:

1) Kemoterapi Adjuvant

Merupakan terapi yang diberikan kepada pasien setelah tindakan pembedahan ketika tidak ditemukan tanda penyebaran kanker. Tujuan pemberian kemoterapi ini adalah untuk menurunkan risiko kekambuhan kanker payudara.

2) Kemoterapi Neoadjuvant

Kemoterapi yang diberikan sebelum dilakukan operasi dikenal sebagai terapi neoadjuvan. Salah satu keuntungan utama dari terapi ini adalah kemampuan untuk memperkecil ukuran tumor yang besar menjadi cukup kecil sehingga memungkinkan untuk dilakukan tindakan lumpektomi, alih-alih mastektomi.

3) Kemoterapi Paliatif

Kemoterapi paliatif umumnya diberikan secara khusus kepada pasien kanker pada tahap lanjut, dengan tujuan utama untuk meningkatkan kualitas hidup mereka daripada mencari kesembuhan.

C. Trombosit dan *Mean Platelet Volume* (MPV)

Trombosit adalah fragmen sitoplasma kecil yang berasal dari megakariosit di sumsum tulang, dengan diameter 2–3 μm dan umur sirkulasi sekitar 7–10 hari. Trombosit berperan utama dalam proses hemostasis primer, yaitu pembentukan *platelet plug* pada area cedera endotel. Selain fungsi hemostasis, penelitian modern menunjukkan bahwa trombosit juga berperan dalam proses inflamasi, respon imun, dan patogenesis kanker. Trombosit dapat berinteraksi dengan sel tumor melalui pelepasan mediator seperti VEGF dan berbagai sitokin yang meningkatkan migrasi tumor, angiogenesis, serta proteksi sel tumor dari sistem imun (Gan et al., 2025)

Pada pasien kanker payudara, trombosit cenderung mengalami aktivasi berlebihan. Aktivasi ini dipicu oleh mediator inflamasi yang dilepaskan sel tumor, yang kemudian mengubah morfologi, ukuran, dan fungsi trombosit. Aktivasi trombosit menyebabkan perubahan pada indeks trombosit seperti MPV (*Mean Platelet Volume*) dan PDW (*Platelet Distribution Width*). Oleh karena itu, trombosit kini dianggap sebagai komponen penting dalam biomarker inflamasi, imunologi, dan progresivitas tumor (Schlesinger, 2018)

Indeks trombosit adalah parameter hematologi yang menggambarkan ukuran, distribusi, dan aktivasi trombosit. Indeks ini diukur secara otomatis oleh *hematology analyzer* dan digunakan untuk menilai status produksi dan destruksi trombosit, serta tingkat aktivasi dalam berbagai kondisi inflamasi atau keganasan. Indeks trombosit utama yang sering digunakan meliputi MPV, PDW, dan P-LCR. Indeks ini bersifat *cost-effective*, mudah diperoleh, dan sering menunjukkan pola perubahan pada penyakit kanker, sehingga penting dalam pemantauan klinis (Fu et al., 2017)

a. *Mean Platelet Volume (MPV)*

Mean Platelet Volume (MPV) adalah parameter hematologi yang tercatat dalam pemeriksaan darah lengkap (*Complete Blood Count / CBC*) dan mencerminkan rata-rata ukuran trombosit dalam sirkulasi darah. MPV sering digunakan sebagai penanda aktivasi trombosit, di mana trombosit yang lebih besar umumnya menggambarkan trombosit yang lebih aktif secara metabolik dan pro-koagulan. Perubahan MPV telah dikaitkan dengan sejumlah kondisi inflamasi dan neoplastik termasuk kanker payudara karena trombosit aktif dapat berperan dalam progresi tumor, angiogenesis, dan metastasis (Detopoulou et al., 2023)

Nilai MPV berkaitan erat dengan proses trombopoiesis di sumsum tulang. Pada kondisi peningkatan kebutuhan trombosit, seperti inflamasi atau keadaan stres sistemik, sumsum tulang akan melepaskan trombosit muda yang berukuran lebih besar ke dalam sirkulasi, sehingga menyebabkan peningkatan nilai MPV. Sebaliknya, pada kondisi gangguan produksi trombosit atau konsumsi trombosit yang berlebihan, nilai MPV dapat menurun (Korniluk et al., 2019).

Selain itu, MPV juga telah dipelajari sebagai prediktor respon terapi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa MPV berpotensi memiliki nilai prediktif terhadap respons patologi lengkap (*pathologic complete response / pCR*) setelah kemoterapi neoadjuvan pada pasien dengan stadium lanjut lokal (*locally advanced breast cancer*) (Mutlu et al., 2016)

b. *Platelet Distribution Width (PDW)*

PDW menggambarkan heterogenitas ukuran trombosit, mengindikasikan variasi morfologi trombosit di dalam sirkulasi. PDW meningkat ketika terjadi perubahan bentuk trombosit yang berkaitan dengan aktivasi (Tera et al., 2022).

c. *Platelet Large Cell Ratio (P-LCR)*

P-LCR adalah persentase trombosit berukuran besar (>12 fL). Trombosit besar biasanya lebih reaktif dan memiliki kemampuan adhesi serta agregasi yang lebih tinggi. Meskipun penelitian pada kanker payudara masih berkembang, beberapa studi menemukan hubungan P-LCR dengan aktivitas tumor dan inflamasi sistemik. Namun, nilai diagnostik dan prognostiknya masih memerlukan lebih banyak bukti.

Indeks trombosit telah menjadi bagian dari penanda hematologi yang dapat digunakan untuk menilai inflamasi, respon fisiologis terhadap tumor, serta potensi metastasis. Aktivasi trombosit oleh sel tumor menghasilkan perubahan MPV, PDW, dan P-LCR.