

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Kanker Payudara

a. Pengertian Kanker Payudara

Kanker payudara (*carcinoma mammae*) merupakan sekelompok penyakit yang terjadi ketika sel-sel di jaringan payudara mengalami perubahan dan membelah secara tidak terkendali, sehingga membentuk benjolan atau massa. Sebagian besar kanker payudara bermula di kelenjar susu (lobulus) maupun pada duktus laktiferus yaitu saluran yang menghubungkan kelenjar susu dengan puting (American Cancer Society, 2022).

Kanker payudara merupakan salah satu kanker yang mempunyai angka mortalitas cukup tinggi dan merupakan jenis keganasan yang paling sering menyerang wanita. Angka prevalensinya cenderung terjadi peningkatan dari tahun ke tahun terutama pada negara-negara sedang berkembang yang sering berakibat fatal karena keterlambatan diagnosis, yang berarti juga keterlambatan pengobatan sehingga seringkali ditemukan dalam keadaan stadium akhir. Kanker payudara (*carcinoma mammae*) merupakan tumor ganas yang tumbuh di dalam

jaringan payudara. Kanker ini mulai tumbuh di dalam kelenjar susu, jaringan lemak, maupun jaringan ikat pada payudara (Masita, 2019)

Kanker payudara adalah penyakit yang menyerang kaum perempuan, meski pria pun memiliki kemungkinan mengalami penyakit ini dengan perbandingan 1 di antara 1000. Sampai saat ini belum diketahui secara pasti apa yang menyebabkan kanker ini terjadi, tetapi ada beberapa faktor risiko yang menyebabkan seorang wanita menjadi lebih mungkin menderita kanker payudara (Rizka *et al.*, 2022).

b. Faktor Risiko

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi kejadian kanker payudara, yaitu :

1) Usia

Wanita berusia lebih dari 50 tahun mempunyai kemungkinan risiko kanker payudara lebih besar, menstruasi dini sebelum 12 tahun atau menstruasi awal lambat > 55 tahun (Kemenkes RI, 2018).

2) Keturunan (*Family History*)

Kanker payudara merupakan penyakit kanker familial (*Sindroma Li Fraumeni / LFS*). Tujuh puluh lima persen dari sindroma tersebut disebabkan adanya mutasi pada gen p53. Gen p53 merupakan gen penekan tumor (*suppressor gene*). Mutasi pada gen p53 menyebabkan fungsi sebagai gen penekan tumor mengalami gangguan sehingga sel akan berproliferasi secara terus menerus

tanpa adanya batas kendali. Seseorang akan memiliki risiko terkena kanker payudara lebih besar bila pada anggota keluarganya ada yang menderita kanker payudara atau kanker ovarium. Dapat disimpulkan bahwa seseorang dengan riwayat keluarga yang menderita kanker payudara mempunyai risiko terjadinya kanker payudara lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa riwayat keluarga dengan kanker payudara (Sofa, 2024).

3) Hormonal

Riwayat reproduksi dan hormonal juga merupakan faktor risiko penting karena berkaitan dengan paparan hormon estrogen yang memiliki fungsi proliferasi sel-sel payudara. Adapun riwayat reproduksi dan hormonal yang berisiko meliputi: usia *menarche* di bawah 12 tahun, usia *menopause* di atas 55 tahun, kehamilan pertama pada usia di atas 35 tahun, tidak menyusui, serta penggunaan kontrasepsi hormonal lebih dari 5 tahun (Hero, 2021).

4) Gaya Hidup

Peningkatan kasus kanker atau risiko kanker lebih besar disebabkan faktor lingkungan dibandingkan dengan faktor genetik. Gaya hidup merupakan faktor yang tidak dapat dilepaskan dari berbagai penyakit. Faktor-faktor lingkungan tersebut yang mempengaruhi tingginya kasus kanker (Suardita, 2016). Gaya hidup modern, seperti konsumsi makanan tinggi lemak, obesitas, merokok, konsumsi alkohol dan stres, telah diidentifikasi sebagai

faktor risiko utama yang memperburuk kondisi ini. Kurangnya aktivitas fisik juga berkontribusi dalam meningkatkan risiko kanker payudara (Oktora, *et al.*, 2025).

c. Pendekatan Diagnosis

1) Pemeriksaan Fisik dan klinis

a). Periksa Payudara Sendiri (Sadari)

Periksa Payudara Sendiri (Sadari) dilakukan oleh masing-masing wanita, mulai dari usia 20 tahun setiap bulan, 7-10 hari setelah hari pertama haid terakhir. Cara melakukan Sadari yang benar dapat dilakukan dimulai dengan memandang kedua payudara didepan cermin dengan posisi lengan terjuntai kebawah dan selanjutnya tangan berkacak pinggang. Membandingkan kedua payudara dalam bentuk, ukuran dan warna kulitnya. Kemudian mengangkat kedua lengan dan melihat kelainan seperti tanda-tanda adanya pengeluaran cairan dari puting susu. Berikutnya dengan posisi berbaring, rabalah kedua payudara, payudara kiri dengan tangan kanan dan sebaliknya, gunakan bagian dalam (volar/telapak) dari jari ke 2-4. Raba seluruh payudara dengan cara melingkar dari luar kedalam atau dapat juga vertikal dari atas kebawah (Kemenkes RI, 2018).

b). Periksa Payudara Klinis (Sadanis)

Pemeriksaan klinis payudara dikerjakan oleh petugas kesehatan yang terlatih, mulai dari Tingkat Pelayanan Kesehatan Primer. Pemeriksaan klinis pada payudara dilakukan sekurangnya 3 tahun sekali atau apabila ditemukan adanya abnormalitas pada proses Sadari. Selanjutnya setelah dilakukan pemeriksaan klinis payudara maka dapat ditentukan apakah memang betul ada kelainan dan apakah kelainan tersebut termasuk kelainan jinak, ganas atau perlu pemeriksaan lebih lanjut sehingga membutuhkan rujukan ke Tingkat Pelayanan Kesehatan Sekunder atau Tersier (Kemenkes RI, 2018).

c). Mammografi Skrining

Pemeriksaan mamografi skrining memegang peranan penting, terutama pada tumor tumor yang sangat kecil atau non-papable. Sensitifitas bervariasi antara 70-80 % dengan spesifisitas antara 80-90% (Kemenkes RI, 2018).

Kanker payudara biasanya tidak memiliki gejala ketika tumor kecil dan paling mudah diobati. Kanker payudara biasanya terdeteksi selama mamografi skrining, sebelum gejala berkembang, atau setelah seorang wanita melihat benjolan atau perubahan pada payudara. Itulah sebabnya skrining kanker penting untuk deteksi dini. Tanda fisik yang paling umum adalah benjolan yang tidak menimbulkan rasa sakit. Tanda yang tidak umum terjadi dan gejalanya termasuk nyeri payudara ringan atau berat, lesung pipit, pembengkakan, penebalan,

atau kemerahan pada kulit payudara dan perubahan puting, seperti keputihan spontan terutama jika berdarah, dan bersisik (American Cancer Society, 2022).

2) Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi meliputi pemeriksaan utama yaitu USG payudara/kelenjar aksila, mamografi, foto toraks, USG liver dan Bone Scan. Melakukan MRI payudara (khusus untuk kemoterapi neoajuvan), MRI otak untuk kasus secara klinis ada dugaan metastasis, CT Scan dan PET Scan (kondisi tertentu) (Gnant *et al.*, 2017).

3) Pemeriksaan Laboratorium

Dalam mendiagnosis penyakit kanker seperti kanker payudara, pemeriksaan laboratorium disertai dengan pemeriksaan penunjang lainnya digunakan untuk membantu mempelajari perjalanan penyakit dari penyakit kanker. Pemeriksaan laboratorium yang umum digunakan untuk diagnosis penyakit kanker adalah seperti pemeriksaan kimia darah, pemeriksaan hematologi, pemeriksaan sitogenetik, pemeriksaan serologi, penanda tumor serta urinalisis (National Cancer Institute, 2023).

d. Tata Laksana

Berdasarkan Panduan Penatalaksanaan Kanker (PPK) Payudara oleh Komite Penanggulangan Kanker Nasional (2015), terapi kanker payudara harus didasarkan pada diagnosis yang lengkap dan akurat, termasuk

penentuan stadium penyakit. Pendekatan yang digunakan harus bersifat humanis dan komprehensif. Pemilihan terapi bergantung pada tingkat penyebaran kanker serta ekspresi biomolekuler yang berperan dalam proses penyakit. Selain memberikan manfaat terapeutik, pengobatan juga dapat menimbulkan efek samping yang perlu dipertimbangkan secara matang. Oleh karena itu, sebelum memulai terapi, diperlukan diskusi dengan pasien dan keluarga mengenai manfaat serta risikonya. Faktor lain yang juga menjadi pertimbangan meliputi usia pasien, penyakit penyerta, dasar bukti ilmiah, efektivitas biaya, serta waktu yang tepat untuk menghentikan terapi, termasuk keputusan terkait perawatan di akhir kehidupan.

Terapi pada pasien kanker payudara harus didahului dengan diagnose yang lengkap dan akurat. Menurut moda terapi dibagi menjadi terapi lokal, regional dan sistemik (Permenkes RI, 2018).

- 1) Terapi lokal dan regional meliputi pembedahan dan radioterapi.

Pembedahan pada kanker payudara bervariasi menurut luas jaringan.

- 2) Terapi sistemik meliputi terapi hormonal, kemoterapi, terapi target, terapi immune dan komplementer. Pemeriksaan imunohistokimia berperan penting dalam menentukan pengobatan kemoterapi atau hormonal pada pasien kanker payudara. Sedangkan terapi target diberikan di rumah sakit tipe A atau B dengan kasus pemeriksaan IHK (Imunohistokimia) yang HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) positif.

Selain itu terdapat beberapa penatalaksanaan pengobatan pada pasien kanker payudara (Risnah, 2020):

1) Pembedahan atau operasi

Pembedahan merupakan terapi paling awal untuk pasien kanker payudara. Pembedahan dilakukan bervariasi menurut luasnya jaringan yang diambil dengan 3 cara yaitu masektomi radikal atau lumpektomi (operasi pengangkatan sebagian payudara), masektomi total (operasi pengangkatan seluruh bagian payudara tetapi tidak di aksila) dan modified masektomi radikal (operasi pengangkatan seluruh jaringan payudara termasuk puting dan aerola) (Risnah, 2020).

2) Radioterapi

Terapi penyinaran pada daerah terkena kanker menggunakan sinar X dan sinar gamma dengan tujuan membunuh sel kanker yang masih tersisa setelah tindakan pembedahan. Radioterapi biasanya diberikan bersamaan lumpektomi atau masektomi (Risnah, 2020).

3) Kemoterapi

Kemoterapi adalah terapi kanker dengan cara pemberian obat-obatan sitostatik melalui intravena atau oral. Tujuan kemoterapi adalah untuk membunuh sel kanker dalam tubuh. Kemoterapi dapat menimbulkan dampak fisiologis kepada pasien mulai dari lesu, lelah, rambut rontok, mual, muntah hingga kemandulan (Prasetyo & Suprayitno, 2021).

Dalam kondisi lain, pengobatan mungkin hanya diberikan untuk mencegah kanker yang kambuh. Jika kanker menyebar luas dalam fase akhir, kemoterapi digunakan sebagai paliatif untuk memberikan kualitas hidup yang lebih baik (Hermanto, 2021)

Kemoterapi ditujukan untuk mengurangi massa sel kanker dan mengurangi komplikasi penyakit kanker. Pengobatan kemoterapi tidak dilakukan dalam satu kali tetapi diberikan secara berulang selama enam siklus dengan jarak waktu antar siklus selama 21 hari. Waktu antar siklus diberikan untuk pasien istirahat serta pemulihan sel sel yang sehat. Lama dan frekuensi kemoterapi setiap pasien berbeda sesuai jenis dan stadium kanker, kemoterapi yang diresepkan dan kondisi kesehatan pasien (Firmana, 2017).

2. Trombosit dan perannya pada kanker payudara

a. Trombosit

Trombosit adalah sel darah terkecil, biasanya berdiameter sekitar 2 μm dan tidak berinti, dengan umur rata-rata 7 hingga 10 hari pada manusia. Trombosit terbentuk melalui fragmentasi megakariosit di dalam sumsum tulang (Williams&Sergent. 2022).Trombosit adalah komponen darah penting terlibat dalam proses koagulasi (Halim & Rifai, 2024). Trombosit berasal dari sel raksasa bernama megakariosit. Di dalam megakariosit, organel-organel tersusun ke dalam bagian-bagian terpisah yang nantinya akan menjadi trombosit. Bagian-bagian ini dipisahkan oleh jaringan membran plasma yang masuk ke dalam sel.

Megakariosit biasanya berada di dekat dinding pembuluh darah kecil di sumsum tulang (sinusoid), sehingga aliran darah yang melewatinya dapat membantu memecah sitoplasma megakariosit menjadi trombosit-trombosit kecil, lalu mendorongnya masuk ke dalam aliran darah. Dalam sirkulasi darah, trombosit berbentuk pipih seperti cakram (diskoid). Namun, ketika trombosit diaktifkan—misalnya saat terjadi cedera—bentuknya berubah menjadi bulat dengan tonjolan mirip lengan (dendritik) berkat kerja protein aktin dan miosin di dalamnya. Perubahan bentuk ini memungkinkan trombosit menempel pada area cedera. Proses penempelan dan penggumpalan ini difasilitasi oleh berbagai reseptor glikoprotein yang terdapat pada permukaan trombosit (Williams&Sergent, 2022).

a. Peran Trombosit pada kanker payudara

Interaksi antara trombosit dan sel tumor merupakan proses yang sangat kompleks. Dalam lingkungan mikro tumor, trombosit berperan aktif dalam mendorong angiogenesis, yang pada gilirannya dapat memfasilitasi pembentukan fokus metastasis. Trombosit melepaskan berbagai faktor pertumbuhan, seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular dan faktor pertumbuhan transformasi beta. Selain itu, faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit memiliki peran penting dalam mendukung pertumbuhan dan invasi tumor (Misiewicz & Dymicka, 2023).

1. Limfosit

Limfosit merupakan salah satu jenis sel darah putih (leukosit) yang memiliki peran penting dalam sistem kekebalan tubuh manusia. Limfosit berfungsi dalam mengenali dan melawan zat asing seperti virus, bakteri, dan sel-sel abnormal termasuk sel kanker. Sel ini diproduksi di sumsum tulang dan terdapat dalam darah, jaringan limfoid, serta organ-organ sistem imun seperti kelenjar getah bening dan limpa. Dalam kondisi normal, limfosit menyumbang sekitar 20–30% dari total leukosit dalam darah tepi (Tortora & Derrickson, 2017).

Limfosit memiliki ciri morfologis khas yang membedakannya dari jenis sel darah putih lainnya. Secara mikroskopis, limfosit tampak sebagai sel kecil hingga sedang dengan inti yang besar dan bulat yang menempati sebagian besar ruang sel. Sitoplasma limfosit relatif sempit, tampak sebagai pita tipis berwarna biru pucat yang mengelilingi inti. Inti limfosit biasanya berwarna ungu tua dengan kromatin yang padat dan halus, tanpa granula di sitoplasma. Ukuran limfosit bervariasi, di mana limfosit kecil berdiameter sekitar 6–9 mikrometer, sedangkan limfosit besar bisa mencapai 10–14 mikrometer (Tortora & Derrickson, 2017).

Limfosit berkembang dari sel progenitor limfoid (Common Lymphoid Progenitor/CLP) di dalam sumsum tulang. Perkembangan limfosit dapat dibagi menjadi fase antigen-independen dan antigen-dependen. Perkembangan limfosit yang antigen-independen terjadi di

sumsum tulang dan timus (disebut sebagai organ limfoid sentral atau primer), sedangkan maturasi limfosit yang bergantung pada antigen terjadi di limpa, kelenjar getah bening, amandel, dan jaringan limfoid terkait mukosa seperti patch Peyer di dinding usus (organ limfoid perifer atau sekunder. Limfosit secara umum dibedakan menjadi limfosit B dan limfosit T yang berperan dalam respon imun adaptif. Di sisi lain, terdapat sebagian kecil sel yang juga diproduksi oleh progenitor yang sama dengan kedua jenis sel tersebut, yaitu sel Natural Killer. Namun, sel tersebut mempunyai mekanisme berbeda dari limfosit dalam mengenali antigen (Keohane et al., 2016).

Limfosit memiliki kemampuan untuk mengalami diferensiasi dan proliferasi saat merespons antigen spesifik. Limfosit B dan T memiliki reseptor permukaan yang unik untuk mengenali antigen, yang memungkinkan sistem imun melakukan respons yang spesifik terhadap ancaman. Kemampuan ini menjadikan limfosit sebagai sel efektor utama dalam imunitas adaptif, berbeda dari fagosit seperti neutrofil yang lebih berperan dalam imunitas bawaan (Tortora & Derrickson, 2017).

a. Limfosit B dan peran pada kanker payudara

1) Limfosit B

Perkembangan sel limfosit B merupakan proses yang kompleks dan berlangsung dalam beberapa tahap. Proses ini dimulai di sumsum tulang dari sel punca hematopoietik yang

kemudian berkembang menjadi tahap-tahap seperti sel pro-B, sel pre-B, sel B imatur, hingga menjadi sel B matur. Sel limfosit B yang sudah matang akan bermigrasi ke organ limfoid sekunder untuk menjalani proses seleksi dan pematangan lebih lanjut. Limfosit B memiliki peran penting dalam sistem imun adaptif, yaitu dengan menghasilkan antibodi spesifik yang berfungsi untuk melawan patogen dan menjaga pertahanan tubuh dari infeksi (Ni'matullathifah & Mustakim. 2025).

2) Peran Limfosit B dalam kanker payudara

Menurut Abbas *et al* (2020), peran sel limfosit B dalam kanker dibahas dalam konteks sistem imun adaptif. Sel B berperan penting dalam imunitas humoral melalui produksi antibodi spesifik terhadap antigen tumor. Selain itu, sel B juga berfungsi sebagai sel penyaji antigen yang mempresentasikan antigen tumor kepada sel T, sehingga memperkuat respon imun antitumor (Abbas *et al.*,2020). Namun, peran sel B dalam kanker bersifat kompleks dan dapat bersifat ganda. Beberapa subset sel B, seperti sel B regulatorik (Bregs), dapat menghasilkan sitokin imunoinhibitor seperti IL-10 dan TGF- β yang menekan respon imun dan mendukung pertumbuhan tumor. Sebaliknya, keberadaan struktur limfoid tersier (TLS) yang kaya akan sel B dan sel T di sekitar tumor sering dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik pada pasien kanker, karena

struktur ini mendukung aktivasi dan proliferasi sel imun yang efektif melawan tumor (Flynn&Engelman., 2020)

b. Limfosit T dan peran pada kanker payudara

1. Limfosit T

Limfosit (sel T) diproduksi dalam sumsum tulang dan akan pindah kedalam timus melalui pembuluh darah untuk proses pematangan. Limfosit T menggunakan messengers kimiawi untuk mengaktifkan sel imun lainnya untuk memulai sistem imun adaptif (sel T helper) dan juga mendeteksi sel-sel yang terinfeksi virus dan juga sel kanker dan menghancurkannya (sel T sitotoksik). Beberapa sel T helper akan menjadi sel T memori setelah proses infeksi berhasil diatasi sehingga apabila terjadi infeksi yang berulang, sistem imun adaptif dapat dengan cepat mengenali patogen tersebut (Giyartika & Keman, 2020).

2. Peran Limfosit T dalam Kanker Payudara

Sel dendritik (DC) akan mengenalkan antigen ke sel T dan mengeluarkan IL-12 yang meningkatkan respons imun anti-tumorigenic CD4 + Th1 dan natural Killer (NK). CD4 + Th1 akan mengeluarkan IL-2, IFN- γ dan TNF- α yang merangsang aktivitas imun anti tumor payudara dengan mengaktifkan sel efektor seperti sel T sitotoksik. Peningkatan CTL (cytotoxic T lymphocyte) yang merupakan sel efektor utama melawan kanker payudara akan mengenali antigen spesifik yang dihadirkan oleh

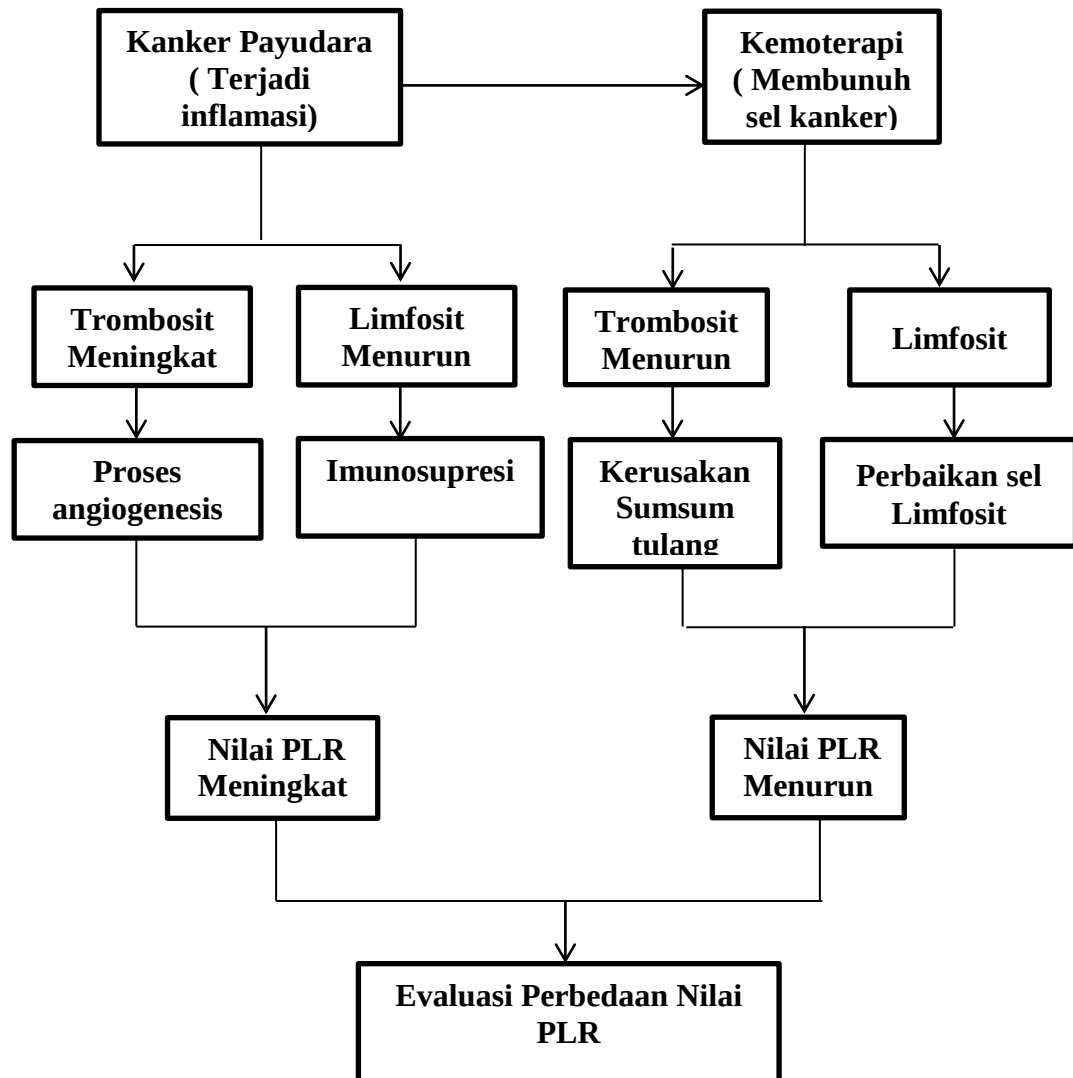
sel kanker melalui MHC kelas 1, kemudian melepaskan perforin dan granzim, yang membunuh sel kanker. Sel Th1 mengeluarkan IL-2, IFN- γ , dan TNF- α , yang mendorong aktivitas sitolitik dan antitumor makrofag. Sel Th2, di sisi lain, mengeluarkan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, dan IL-13, yang akan meningkatkan aktivitas makrofag (Edechi et al., 2019).

2. PLR (*Platelet to Lymphocyte Ratio*)

Rasio Limfosit Trombosit (PLR) merupakan parameter peradangan yang berhasil menyita perhatian ilmiah sebagai penanda prognosis kanker. Sehingga semakin banyak penelitian yang menyelidiki hubungan parameter peradangan PLR dan prognosis berbagai kanker. Meskipun demikian, peran prognosis PLR dalam kanker masih kontroversial (Zhou, et al., 2014). Nilai PLR yang tinggi mencerminkan peningkatan jumlah trombosit dan penurunan jumlah limfosit, yang dikaitkan dengan prognosis yang buruk bagi pasien (Acikgoz, 2021). Menurut Abdallah et al (2020), nilai cut off PLR >124 telah dikaitkan dengan kondisi yang lebih serius pada kanker, seperti keberadaan sirkulasi sel tumor, dan dianggap sebagai indikator yang berpotensi menunjukkan prognosis yang lebih buruk tabel terlampir. Perhitungan manual untuk mendapatkan hasil nilai PLR, yaitu dengan cara sebagai berikut :

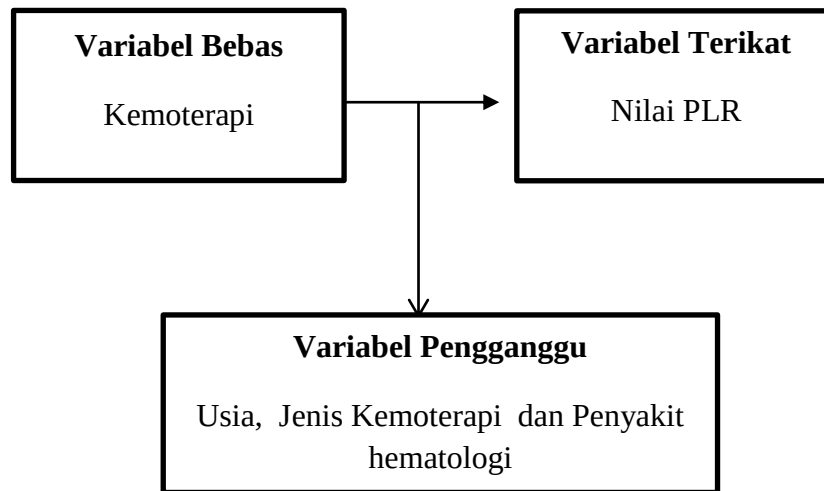
$$PLR = \frac{\text{Jumlah Hitung Trombosit}}{\text{Jumlah Hitung Limfosit}}$$

B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 2. Hubungan Antar Variabel

D. Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai *Platelet to Lymphocyte Ratio* (PLR) sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker payudara.