

**PERBEDAAN MPV (MEAN PLATELET VOLUME) PADA PASIEN KARSINOMA
MAMMAE METASTASIS DAN NON METASTASIS PASCA KEMOTERAPI**

***DIFFERENCES IN MEAN PLATELET VOLUME (MPV) BETWEEN PATIENTS WITH
METASTATIC AND NON-METASTATIC BREAST CANCER AFTER CHEMOTHERAPY***

Bryan Joe Christiantra Filus^{1*}, Haerani Harun², Alfa Gilbert Ezra Koroh³, Rahma Badaruddin⁴,
Nilawati⁵, Asrawati Sofyan⁶, Rahma⁷, Almaida Taurisa⁸

¹⁻⁷Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako, Indonesia

⁸Program Studi Manajemen Informasi Kesehatan, Politeknik Cendrawasih Palu, Indonesia

*Email Korespondensi: bryanchristiantra@gmail.com

ORCID ID : <https://orcid.org/0009-0008-0805-0527>

Abstrak

Karsinoma mammae merupakan keganasan yang paling sering didiagnosis pada perempuan secara global dan menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat kanker. Penelitian terdahulu mengenai hubungan *Mean Platelet Volume* (MPV) dengan karsinoma mammae menunjukkan hasil yang beragam, dan penelitian yang membandingkan nilai MPV berdasarkan status metastasis pada pasien yang telah menjalani kemoterapi masih terbatas. Kebaruan penelitian ini terletak pada perbandingan nilai MPV antara pasien karsinoma mammae metastasis dan nonmetastasis pada populasi pascakemoterapi berdasarkan data rekam medis. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan nilai MPV berdasarkan status metastasis. Penelitian menggunakan desain observasional analitik komparatif dengan pendekatan *cross-sectional* di RS Anutapura Palu menggunakan data rekam medis periode 2025–2026. Sebanyak 140 pasien dipilih menggunakan teknik *total sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel terdiri atas pasien karsinoma mammae yang telah menjalani kemoterapi serta memiliki data nilai MPV dan status metastasis yang dapat dievaluasi. Parameter yang dianalisis meliputi nilai MPV dan status metastasis. Analisis dilakukan secara univariat dan bivariat menggunakan uji Mann–Whitney U dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$. Hasil penelitian menunjukkan median MPV sebesar 9 fL pada kelompok metastasis maupun nonmetastasis, dengan p -value sebesar 0,762 ($p > 0,05$), sehingga tidak terdapat perbedaan nilai MPV yang bermakna secara statistik antara kedua kelompok. Hasil ini menunjukkan bahwa pada sampel penelitian, status metastasis pada pasien karsinoma mammae pascakemoterapi tidak berkaitan dengan perbedaan nilai MPV bermakna secara statistik. Dengan demikian, MPV belum dapat dipertimbangkan sebagai parameter tunggal untuk membedakan status metastasis pada populasi penelitian dan penggunaannya perlu dipertimbangkan bersama parameter klinis, laboratoris, serta pemeriksaan penunjang lainnya.
Kata kunci: Carcinoma Mammae; Carcinoma Mammae Metastasis; MPV.

Abstract

Breast cancer is the most commonly diagnosed malignancy in women worldwide and is one of the leading causes of cancer-related deaths. Previous studies on the association between mean platelet volume (MPV) and breast cancer have yielded mixed results, and research comparing MPV values based on metastatic status in patients who have undergone chemotherapy remains limited. The novelty of this study lies in the comparison of MPV values between patients with metastatic and non-metastatic breast cancer in a post-chemotherapy population based on medical record data. This study aims to analyze differences in MPV values based on metastatic status. The study employed a comparative analytical observational design with a cross-sectional approach at Anutapura Hospital in Palu, using medical record data from 2025–2026. A total of 140 patients were selected using total sampling based on inclusion and exclusion criteria. The sample consisted of breast cancer

patients who had undergone chemotherapy and had evaluable MPV values and metastasis status data. The parameters analyzed included MPV values and metastasis status. Analyses were performed using univariate and bivariate methods with the Mann–Whitney U test, with a significance level of $p < 0.05$. The results showed a median MPV of 9 fL in both the metastatic and non-metastatic groups, with a p-value of 0.762 ($p > 0.05$), indicating no statistically significant difference in MPV values between the two groups. These results indicate that, in the study sample, metastatic status in post-chemotherapy breast cancer patients is not associated with statistically significant differences in MPV values. Thus, MPV cannot yet be considered a standalone parameter for distinguishing metastatic status in the study population, and its use should be evaluated in conjunction with clinical and laboratory parameters, as well as other supportive tests.

Keywords: Breast cancer; Metastatic breast cancer; MPV.

Received: August 14th, 2026; 1st Revised: October 9th, 2026;

Accepted: October 28th, 2026

**© 2026 Bryan Joe Christiantra Filus, Haerani Harun, Alfa Gilbert Ezra Koroh, Rahma Badaruddin, Nilawati, Asrawati Sofyan, Rahma, Almaida Taurisa
Di bawah lisensi CC BY-SA 4.0**

1. PENDAHULUAN

Carcinoma mammae (Ca. mammae) merupakan neoplasma ganas dengan insidensi tertinggi pada perempuan secara global. Walaupun demikian, penyakit ini juga dapat ditemukan pada laki-laki, namun dengan angka kejadian yang jauh lebih rendah dibandingkan pada populasi perempuan (1). Pada tahap lanjut, terutama saat sudah terjadi metastasis, penyakit ini menjadi penyebab utama kematian bagi penderita Ca. mammae (2). Pola metastasis bervariasi tergantung pada sub tipe molekuler kanker, dengan penyebaran ke banyak organ, khususnya otak berhubungan dengan prognosis yang paling buruk (2). Oleh karena itu, penggunaan biomarker serologis, histologis, genetik, maupun biomarker yang bersirkulasi sangat penting untuk menggambarkan progresi penyakit, memantau respons terhadap terapi, serta membantu pengambilan keputusan terapi yang lebih tepat dan maksimal (3,4).

Ca. mammae merupakan keganasan yang paling sering didiagnosis pada perempuan di seluruh dunia dan hingga saat ini tetap menjadi penyebab utama mortalitas akibat kanker pada populasi perempuan. Secara global, diperkirakan terdapat sekitar 2,3 juta kasus baru setiap tahun dengan jumlah kematian mencapai sekitar 666.000 kasus per tahun (1). Di negara berkembang, keterlambatan diagnosis dan keterbatasan akses terhadap pelayanan kanker dapat menyebabkan pasien karsinoma mammae datang pada stadium lanjut dan berdampak terhadap luaran klinis. Kondisi ini juga masih menjadi masalah di Indonesia. Studi berbasis registri PERABOI terhadap 4.959 pasien menunjukkan bahwa 995 pasien (20,1%) telah mengalami metastasis atau berada pada stadium IV saat diagnosis. Selain itu, pasien yang tinggal di luar Jawa dan Bali memiliki kemungkinan lebih tinggi mengalami diagnosis stadium lanjut dibandingkan pasien di Jawa dan

Bali (5). Metastasis jauh merupakan faktor utama yang berkontribusi terhadap tingginya angka mortalitas pada Ca. mammae dan berhubungan erat dengan penurunan angka kesintasan, terutama pada kasus dengan penyebaran ke berbagai organ maupun pada sub tipe yang lebih agresif, seperti *triple-negative carcinoma mammae* (2,6). Oleh karena itu, diperlukan biomarker yang praktis, mudah diakses, serta memiliki biaya pemeriksaan yang relatif rendah untuk mendukung penilaian progresivitas penyakit, mengevaluasi respons terhadap terapi, dan membantu mengidentifikasi status metastasis secara lebih efisien dalam praktik klinis (4,7,8).

Trombosit tidak hanya berfungsi dalam proses hemostasis, tetapi juga berkontribusi terhadap perkembangan kanker melalui berbagai mekanisme yang mendukung proliferasi sel ganas, pembentukan angiogenesis, invasi jaringan, serta terjadinya metastasis (9). Aktivasi trombosit memfasilitasi interaksi dengan *circulating tumor cells* (CTCs), sehingga sel tumor terlindungi dari eliminasi oleh sistem imun, mendorong terjadinya proses *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), serta meningkatkan kemampuan sel tumor untuk berikatan dengan endotel dan mengalami ekstrasvasi menuju organ sasaran metastasis (10). Salah satu indikator yang menggambarkan derajat aktivasi trombosit adalah MPV, yaitu parameter yang menunjukkan rata-rata ukuran

trombosit dan diperoleh melalui pemeriksaan darah lengkap. Karena merupakan pemeriksaan yang sederhana, mudah tersedia, serta memiliki biaya yang relatif rendah, MPV semakin banyak dikaji sebagai biomarker hematologi yang berpotensi merefleksikan aktivitas biologis tumor, tingkat progresivitas penyakit, dan prognosis pada berbagai jenis keganasan, termasuk Ca. mammae (11).

Literatur terbaru menunjukkan bahwa MPV berpotensi menjadi biomarker hematologis yang sederhana dan mudah diperoleh untuk menilai progresivitas Ca. mammae, karena beberapa studi melaporkan bahwa peningkatan MPV berkaitan dengan karakteristik tumor yang lebih agresif, termasuk stadium TNM yang lebih lanjut, ukuran tumor yang lebih besar, derajat histologis yang lebih tinggi, proliferasi tumor, serta kejadian metastasis (12–14). Pada beberapa populasi, pasien Ca. mammae metastatik juga menunjukkan nilai MPV yang lebih tinggi dibandingkan pasien non metastatik, termasuk pada metastasis sistemik, metastasis tulang, dan sub tipe triple-negative Ca. mammae, sehingga MPV dinilai menjanjikan sebagai penanda progresi penyakit berbasis pemeriksaan darah rutin berbiaya rendah (12,15). Temuan ini didukung oleh rasional biologis bahwa aktivasi trombosit berkontribusi pada pertumbuhan tumor, angiogenesis, invasi, dan penyebaran metastatik, sementara MPV merefleksikan

ukuran serta aktivasi trombosit(11,16,17). Namun, hasil penelitian belum seragam, karena telaah sistematis Ca. mammae menunjukkan bahwa meskipun sebagian besar studi menemukan MPV meningkat pada pasien kanker dan pada perkembangan metastasis, studi lain tidak menemukan hubungan bermakna dengan disease-free survival, stadium, atau luaran klinis, dan meta-analisis lintas kanker juga menyimpulkan bahwa MPV pra-terapi belum memiliki signifikansi prognostik yang jelas secara konsisten (11,12). Selain itu, pada konteks terapi neoadjuvan, biomarker turunan seperti MPV/albumin tidak berkaitan dengan metastasis, tetapi tampak berhubungan dengan respons patologis lengkap pada Ca. mammae HER2-positif, yang menunjukkan bahwa nilai klinis MPV dapat berbeda menurut sub tipe dan konteks terapi (18). Oleh sebab itu, MPV tampak menjanjikan sebagai biomarker tambahan untuk evaluasi agresivitas dan progresivitas Ca. mammae, tetapi validitas diagnostik dan prognostiknya masih memerlukan konfirmasi melalui studi prospektif berskala besar dengan standarisasi cut-off, sub tipe molekuler, dan luaran klinis yang seragam (12,19).

Penelitian ini bertujuan mengevaluasi perbedaan nilai *Mean Platelet Volume* (MPV) pada pasien karsinoma mammae berdasarkan status metastasis untuk mengkaji potensinya

sebagai biomarker hematologi yang tersedia secara rutin, mudah diperoleh, dan relatif rendah biaya. Sejumlah penelitian melaporkan bahwa peningkatan MPV berkaitan dengan karakteristik agresivitas karsinoma mammae, termasuk stadium lanjut dan metastasis. Namun, hasil penelitian mengenai nilai prognostik MPV masih belum konsisten (12). Selain itu, sebagian besar penelitian sebelumnya menilai MPV pada pasien sebelum atau tanpa mempertimbangkan secara khusus pengaruh terapi sistemik. Padahal, kemoterapi dapat memengaruhi sistem hematopoietik dan parameter trombosit. Penelitian pada pasien karsinoma mammae menunjukkan bahwa pasien yang telah menjalani kemoterapi dapat memiliki perubahan parameter hematologi, termasuk MPV, dibandingkan kelompok tanpa kemoterapi, sehingga status terapi berpotensi memengaruhi interpretasi hubungan MPV dengan karakteristik penyakit (20).

Populasi pasien karsinoma mammae yang telah menjalani kemoterapi perlu dikaji secara khusus karena kemoterapi dapat memengaruhi sistem hematopoietik dan berbagai parameter hematologi, termasuk parameter trombosit. Tadesse and Leminie melaporkan adanya perubahan pada sejumlah parameter hematologi pasien kanker payudara setelah kemoterapi, meskipun perbedaan Mean Platelet Volume (MPV) antara kelompok yang menerima dan tidak menerima kemoterapi tidak bermakna

secara statistik. Temuan tersebut menunjukkan bahwa perbedaan pada parameter hematologi antara kelompok perlu dipertimbangkan ketika menginterpretasikan MPV pada pasien kanker payudara. Oleh karena itu, evaluasi MPV pada pasien pascakemoterapi penting dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan nilai MPV berdasarkan status metastasis dalam konteks setelah pemberian terapi sistemik (21).

Meskipun sejumlah penelitian telah mengevaluasi hubungan Mean Platelet Volume (MPV) dengan karakteristik klinis dan luaran kanker, hasil penelitian yang tersedia masih menunjukkan variasi. Dalam tinjauan sistematis terhadap 83 penelitian pada 12 jenis kanker, Detopoulou et al, menemukan bahwa hubungan MPV dengan karakteristik penyakit dan luaran kanker tidak konsisten pada seluruh jenis kanker (12). Selain itu, penelitian Ayana et al yang mengevaluasi profil koagulasi pasien kanker payudara berdasarkan status pengobatan

2. METODE

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik komparatif dengan pendekatan cross sectional. Desain ini dipilih karena peneliti ingin mengetahui perbandingan nilai MPV pada pasien Ca. mammae metastasis dan non metastasis sesudah menjalani kemoterapi.

Penelitian ini menggunakan data rekam medik pasien Ca. mammae di Rumah Sakit Anutapura Palu. Penelitian dilaksanakan

memberikan bukti tambahan bahwa parameter hematologi dan koagulasi perlu dinilai dalam konteks klinis pasien (22). Dengan demikian, bukti mengenai perbedaan MPV berdasarkan status metastasis pada pasien karsinoma mammae yang telah menjalani kemoterapi masih perlu diperkuat. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengevaluasi perbedaan nilai MPV antara kelompok metastasis dan nonmetastasis pada pasien karsinoma mammae pascakemoterapi di RS Anutapura Palu. Penelitian ini diharapkan dapat melengkapi bukti empiris mengenai pola MPV berdasarkan status metastasis dalam konteks pasca kemoterapi serta menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya yang mempertimbangkan faktor terapi dan karakteristik klinis yang relevan. MPV dalam penelitian ini dikaji sebagai parameter hematologi tambahan, bukan sebagai biomarker tunggal untuk menentukan status metastasis.

terhadap pasien yang menjalani kemoterapi selama periode Januari 2025 hingga Juni 2026. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode total sampling, yaitu seluruh pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama periode penelitian diikutsertakan sebagai subjek penelitian. Pasien diinklusi berdasarkan diagnosis carcinoma mammae yang ditegakan dari dokter bedah onkologi pada rekam medik. Status metastasis ditentukan berdasarkan diagnosis dokter bedah onkologi yang didukung

oleh hasil pemeriksaan yang tercatat dalam rekam medik.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi pasien dengan diagnosis carcinoma mammae yang telah menjalani kemoterapi, memiliki data MPV yang tercatat dalam rekam medis, serta memiliki informasi mengenai status metastasis. Kriteria eksklusi meliputi rekam medis dengan data MPV atau status metastasis yang tidak tersedia atau tidak dapat diverifikasi, serta data pasien yang tidak memenuhi variabel penelitian yang telah ditetapkan. Dari 190 data pasien carcinoma mammae yang tersedia selama periode penelitian, sebanyak 141 pasien memenuhi seluruh kriteria penelitian dan diikutsertakan dalam analisis. Sebanyak 49 pasien dieksklusi karena data rekam medis tidak lengkap atau tidak dapat diverifikasi. Dengan demikian, jumlah akhir sampel penelitian adalah 141 pasien.

Nilai MPV antara kelompok metastasis

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Berdasarkan hasil analisis karakteristik pasien menurut jenis kelamin pada tabel, diperoleh bahwa dari total 140 sampel data diperoleh 137 pasien (97.8%) berjenis kelamin Perempuan, sedangkan pasien berjenis kelamin Laki-laki berjumlah 3 orang (2,2%). Hal ini menunjukkan bahwa pasien Ca. mammae didominasi oleh pasien Perempuan

dan non metastasis dianalisis menggunakan uji Mann–Whitney U dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$. Uji normalitas dilakukan menggunakan Kolmogorov–Smirnov. Penelitian ini merupakan studi retrospektif menggunakan data rekam medis pasien carcinoma mammae periode Januari 2025 hingga Juni 2026. Persetujuan etik diperoleh dari Komite Etik Penelitian Kedokteran Dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako dengan nomor 7948/UN28.10/KL/2026, tertanggal 15 Juli 2026, dan akses pertama terhadap data dilakukan setelah persetujuan etik diterbitkan. Kerahasiaan pasien dijaga melalui pengkodean data tanpa mencantumkan identitas pribadi. Karena penelitian menggunakan data sekunder secara retrospektif tanpa intervensi maupun kontak langsung dengan pasien, persetujuan terkait penggunaan data dilakukan sesuai dengan ketentuan yang ditetapkan oleh komisi etik.

dibandingkan pasien berjenis kelamin laki-laki. Berdasarkan karakteristik usia, median usia pasien Ca. mammae pada penelitian ini berada pada usia 51 tahun. Pada kelompok pasien Non Metastasis usia pasien berkisar antara 32 Tahun hingga 71 Tahun, Sedangkan pada kelompok pasien Metastasis berada pada usia berkisar 29 tahun hingga 75 tahun.

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Usia (Tahun)	Carcinoma mammae post kemoterapi	
	Carcinoma mammae Non Metastasis	Carcinoma mammae Metastasis
	Median (Min-Max) n = 94	Median (Min-Max) n = 46
	51 (32-71)	51 (29 -75)
Jenis Kelamin	n = %	n = %
Laki-laki	3 (0,03%)	0 (0%)
Perempuan	91 (0,97%)	46 (100%)
Metastasis Organ		
Metastasis KGB		20 (43,48%)
Metastasis Tulang		4 (8,7%)
Metastasis Hepar		10 (21,74%)
Metastasis Kulit		1 (2,17%)
Metastasis Kelenjar		2 (4,35%)
Metastasis Axilla		1 (2,17%)
Metastasis Costae		1 (2,17%)
Metastasis Paru		2 (4,35%)
Metastasis Colli		1 (2,17%)
Metastasis Hepar + KGB		2 (4,35%)
Metastasis Paru + Vertebra		1 (2,17%)
Metastasis Tulang + KGB		1 (2,17%)

Sumber : Data Sekunder, 2026

Berdasarkan distribusi lokasi metastasis, penyebaran kanker paling banyak ditemukan pada kelenjar getah bening (KGB), yaitu sebanyak 20 pasien (43,48%), diikuti oleh metastasis ke hepar sebanyak 10 pasien (21,74%) dan metastasis tulang sebanyak 4 pasien (8,70%). Selain itu, metastasis juga ditemukan pada paru, kelenjar, kulit, axilla, costae, dan colli, serta beberapa pasien yang

mengalami metastasis pada lebih dari satu organ, seperti kombinasi hepar dan kelenjar getah bening, paru dan vertebra, serta tulang dan kelenjar getah bening. Temuan ini menunjukkan bahwa penyebaran carcinoma mammae pada populasi penelitian melibatkan berbagai organ dengan dominasi metastasis pada kelenjar getah bening sebagai lokasi metastasis terbanyak.

Tabel 2. Parameter Trombosit Pasien Ca. Mammae Post Kemoterapi Non Metastasis dan Metastasis

Variabel	Carcinoma mammae post kemoterapi	
	Carcinoma mammae Non Metastasis	Carcinoma mammae Metastasis
	Median (Min-Max) n = 94	Median (Min-Max) n = 46
PLT (10 ³ /μL)	292 (44-803)	283 (11-667)
MPV (fl)	9 (6,7-16,4)	9 (1,12-11)
PDW (fl)	10,3 (1-21,3)	9 (1,65-18)

Sumber : Data Sekunder, 2026

Berdasarkan hasil analisis pada parameter darah rutin, didapatkan bahwa nilai Platelet

Count (PLT), Mean Platelet Volume (MPV), dan Platelet Distribution Width (PDW) menunjukkan

nilai median yang tidak jauh berbeda secara statistik antara kelompok pasien Ca. mammae metastasis dan non-metastasis. Nilai MPV menunjukkan perbedaan nilai yang tidak bermakna antara pasien Ca. mammae metastasis maupun non-metastasis ($p > 0,05$).

Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada nilai PLT, MPV, dan PDW antara kelompok metastasis dan

nonmetastasis. Temuan ini menunjukkan bahwa pada populasi penelitian ini, parameter trombosit tersebut belum menunjukkan perbedaan yang bermakna berdasarkan status metastasis. Namun, hasil ini tidak dapat digunakan untuk menyimpulkan kemampuan diagnostik parameter tersebut karena penelitian ini tidak melakukan analisis akurasi diagnostik, seperti sensitivitas, spesifisitas, atau kurva receiver operating characteristic (ROC).

Tabel 3. Nilai MPV pada pasien Carcinoma Mammae Non Metastasis dan Metastasis

Variabel	Carcinoma mammae post kemoterapi		P-value*
	Carcinoma mammae Non Metastasis Median (Min-Max) n = 94	Carcinoma mammae Metastasis Median (Min-Max) n = 46	
MPV (fl)	9 (6,7-16,4)	9 (1,12-11)	0,762

Sumber : Data Sekunder, 2026 *Uji Mann-Whitney U

Berdasarkan analisis di atas didapatkan bahwa nilai MPV tidak terdapat perbedaan bermakna pada kondisi Non Metastasis maupun Metastasis dengan nilai $P\text{-value} = 0.762$. Untuk nilai median pada pasien

Pembahasan

Perbedaan Nilai MPV pada Ca mammae metastasis dan non metastasis

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, ditemukan bahwa kondisi metastasis pada pasien Ca. mammae tidak memberikan perubahan yang bermakna terhadap nilai MPV ($P\text{-value} = 0,762$). Pada penelitian ini didapatkan nilai tengah MPV Non Metastasis adalah 9 (6,70-16,40) fl, dan nilai MPV Metastasis adalah 9 (1,12-11) fl. Nilai median MPV pada kedua kelompok adalah 9 meskipun mempunyai

Non Metastasis diperoleh nilai 9 dengan nilai Minimum 6,70 dan nilai maksimum yaitu 16,4, sedangkan pada pasien Metastasis diperoleh data median dengan nilai 9 serta nilai minimum 1,12 dan nilai maksimum 11.

sebaran yang berbeda. Nilai ini juga tidak berbeda bermakna secara statistik. Tidak ditemukannya perbedaan bermakna nilai MPV antara kelompok metastasis dan nonmetastasis dapat dipengaruhi oleh kemoterapi yang telah diterima seluruh pasien, karena terapi antikanker dapat memengaruhi sistem hematopoietik dan karakteristik trombosit. Selain itu, meskipun trombosit berperan penting dalam metastasis melalui perlindungan *circulating tumor cells*, adhesi, ekstrasvasasi, dan

angiogenesis, proses tersebut tidak selalu menyebabkan perubahan ukuran trombosit yang tercermin dalam nilai MPV (23).

Hasil ini juga dapat berkaitan dengan heterogenitas biologis kanker, variasi lokasi dan beban metastasis, serta faktor lain yang memengaruhi MPV, seperti inflamasi, kondisi sumsum tulang, jumlah trombosit, penyakit penyerta, obat-obatan, dan waktu pemeriksaan terhadap siklus kemoterapi. Tinjauan sistematis menunjukkan bahwa hubungan MPV dengan progresivitas dan metastasis kanker masih belum konsisten, termasuk pada kanker payudara (12).

Hubungan Nilai MPV dengan status metastasis Ca Mammae

Penyebaran kanker di dalam tubuh manusia tidak secara signifikan dalam memengaruhi ukuran rata-rata trombosit (MPV). Tidak ditemukannya perbedaan bermakna nilai MPV antara kelompok metastasis dan nonmetastasis menunjukkan bahwa status metastasis tidak selalu disertai perubahan ukuran trombosit yang dapat terdeteksi melalui pemeriksaan darah rutin. Meskipun trombosit berperan dalam metastasis melalui perlindungan *circulating tumor cells*, adhesi, ekstrasvasi, dan angiogenesis, fungsi tersebut tidak selalu tercermin dalam perubahan MPV. Hubungan antara MPV dan kanker juga dilaporkan masih bervariasi antarjenis kanker dan belum konsisten dalam

menggambarkan progresivitas maupun metastasis (12). Pada penelitian ini, median usia kedua kelompok sama-sama 51 tahun, dengan rentang usia yang relatif luas, yaitu 32–71 tahun pada kelompok nonmetastasis dan 29–75 tahun pada kelompok metastasis. Komposisi jenis kelamin juga didominasi perempuan. Namun, data mengenai stadium penyakit, jenis dan regimen kemoterapi, respons terapi, serta kondisi klinis lainnya tidak seluruhnya tersedia atau tidak dianalisis secara spesifik dalam penelitian ini, sehingga keseragaman kedua kelompok terhadap faktor-faktor tersebut tidak dapat dipastikan. Hal ini penting karena kemoterapi dapat memengaruhi parameter trombosit, termasuk MPV; penelitian terbaru pada pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi menunjukkan bahwa MPV dapat mengalami perubahan selama perjalanan terapi (20). Selain itu, variasi biologis tumor, lokasi dan luas metastasis, serta kondisi inflamasi dapat menyebabkan respons trombosit yang berbeda antarindividu. Oleh karena itu, kesamaan median MPV sebesar 9 fL pada kedua kelompok dalam penelitian ini kemungkinan mencerminkan bahwa MPV tidak cukup spesifik untuk membedakan status metastasis pada pasien kanker payudara yang telah menjalani kemoterapi. Temuan ini sejalan dengan tinjauan sistematis yang menunjukkan bahwa bukti mengenai hubungan MPV dengan metastasis dan luaran kanker masih heterogen, sehingga

MPV sebaiknya tidak digunakan sebagai biomarker tunggal untuk menentukan status metastasis (12).

Perbandingan hasil Penelitian dengan Studi Terdahulu

Penelitian mengenai hubungan MPV dengan status metastasis pada carcinoma mammae masih menunjukkan hasil yang beragam. Li M ming et al, melaporkan bahwa pasien carcinoma mammae metastasis memiliki nilai MPV yang lebih rendah dibandingkan pasien non-metastasis, sehingga MPV dianggap berpotensi sebagai biomarker sederhana untuk menilai progresivitas penyakit (24) Sebaliknya, tinjauan sistematis oleh Detopoulou et al, yang mengevaluasi 83 penelitian menyimpulkan bahwa hubungan MPV dengan metastasis dan prognosis kanker masih belum konsisten karena dipengaruhi oleh heterogenitas populasi, karakteristik tumor, serta metode penelitian yang berbeda.(12)

Beberapa penelitian melaporkan bahwa nilai MPV lebih tinggi pada pasien Ca. mammae dengan metastasis, yang diduga mencerminkan peningkatan aktivasi trombosit seiring progresivitas penyakit. Trombosit yang teraktivasi berperan dalam angiogenesis, proliferasi sel tumor, serta proses metastasis melalui pelepasan berbagai faktor pertumbuhan, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *transforming growth factor-*

β (TGF- β), serta interaksinya dengan *circulating tumor cells* (CTCs) yang melindungi sel tumor dari sistem imun dan memfasilitasi *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) serta ekstrasvasi ke organ target. Namun, hubungan antara MPV dan metastasis masih menunjukkan hasil yang tidak konsisten karena dipengaruhi oleh heterogenitas karakteristik tumor, lokasi metastasis, kondisi inflamasi, dan variasi metode pemeriksaan. Oleh karena itu, MPV belum dapat digunakan sebagai biomarker tunggal untuk menentukan status metastasis pada Ca. mammae dan sebaiknya diinterpretasikan bersama parameter klinis serta biomarker hematologi lainnya (25)

Pengaruh Kemoterapi terhadap Nilai MPV

Kemoterapi merupakan salah satu faktor yang dapat memengaruhi parameter hematologi karena agen sitotoksik dapat mengganggu hematopoiesis di sumsum tulang, termasuk proses megakariopoiesis dan produksi trombosit. Kemoterapi dapat menyebabkan trombositopenia melalui kerusakan sel progenitor dan megakariosit serta gangguan lingkungan mikro sumsum tulang, sehingga jumlah dan karakteristik trombosit dapat berubah selama terapi (26,27). Perubahan akibat kemoterapi tidak hanya terjadi pada jumlah trombosit, tetapi juga dapat memengaruhi parameter trombosit lainnya. Pada pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi neoadjuvan, perubahan

longitudinal pada MPV dan PDW telah dilaporkan selama perjalanan terapi, menunjukkan bahwa parameter tersebut dapat bersifat dinamis dan dipengaruhi oleh terapi yang diberikan (20). Oleh karena itu, pada penelitian yang melibatkan pasien yang telah menjalani kemoterapi, nilai MPV perlu diinterpretasikan dengan mempertimbangkan efek terapi, termasuk jenis regimen, jumlah siklus, waktu pemeriksaan terhadap siklus kemoterapi, serta kondisi hematologis pasien. Dengan demikian, kemoterapi dapat menjadi faktor perancu yang berpotensi mengurangi kemampuan MPV dalam menggambarkan hubungan langsung antara karakteristik biologis tumor dan status metastasis. (26)

Peran Trombosit dalam Proses Metastasis Ca Mammae

Pada *carcinoma mammae* metastasis, trombosit berperan dalam mendukung penyebaran sel tumor melalui interaksi dengan *circulating tumor cells* (CTCs), pembentukan agregat trombosit-tumor, perlindungan CTCs dari eliminasi oleh sistem imun, serta fasilitasi intravasasi, adhesi, ekstrasvasasi, dan kolonisasi pada organ target. Trombosit yang teraktivasi juga dapat mendukung angiogenesis dan pembentukan lingkungan mikro yang menunjang pertumbuhan metastasis melalui pelepasan berbagai mediator biologis. Mekanisme tersebut menunjukkan bahwa trombosit berperan pada berbagai tahapan

proses metastasis kanker payudara (25,28).

Pada kanker payudara, trombosit teraktivasi dapat melepaskan berbagai mediator, termasuk *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *transforming growth factor-β* (TGF-β), yang berperan dalam angiogenesis, proliferasi tumor, serta *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). Selain itu, interaksi trombosit dengan CTCs dapat membantu sel tumor menghindari pengawasan imun, termasuk melalui penghambatan aktivitas sel *natural killer* (NK), sehingga meningkatkan kemampuan sel tumor untuk bertahan selama berada dalam sirkulasi dan mencapai jaringan target. (28)

Meskipun demikian, keterlibatan trombosit dalam metastasis tidak selalu tercermin melalui perubahan nilai *Mean Platelet Volume* (MPV). Proses metastasis terutama melibatkan perubahan fungsi, aktivasi, interaksi seluler, dan pelepasan mediator trombosit, sedangkan MPV merupakan parameter yang menggambarkan ukuran rata-rata trombosit. Oleh karena itu, peningkatan aktivitas trombosit dapat terjadi tanpa perubahan MPV yang konsisten. Kondisi ini dapat menjelaskan mengapa peran trombosit dalam metastasis tidak selalu menghasilkan perbedaan nilai MPV antara pasien metastasis dan nonmetastasis (12,25).

Selain itu, respons trombosit pada pasien kanker payudara dapat dipengaruhi oleh

karakteristik biologis tumor dan lingkungan mikro tumor. Perbedaan karakteristik molekuler, tingkat aktivasi trombosit, beban tumor, serta lokasi metastasis dapat menyebabkan variasi interaksi antara trombosit dan sel kanker antar pasien. Dengan demikian, heterogenitas biologis dan klinis tersebut dapat menyebabkan respons trombosit yang berbeda meskipun pasien memiliki status metastasis yang sama, sehingga hubungan antara aktivitas trombosit dan MPV menjadi tidak selalu konsisten (28).

Kompleksitas Interpretasi MPV sebagai Biomarker metastasis

Interaksi antara karakteristik tumor, status metastasis, dan terapi antikanker menyebabkan interpretasi nilai *Mean Platelet Volume* (MPV) pada pasien *carcinoma mammae* menjadi kompleks. MPV dapat dipengaruhi oleh proses inflamasi dan perubahan trombopoiesis, sementara kemoterapi juga dapat memengaruhi karakteristik dan jumlah trombosit. Oleh karena itu, nilai MPV pada pasien yang telah mendapatkan kemoterapi tidak selalu mencerminkan aktivitas biologis tumor atau status metastasis secara langsung (12,16). Hasil penelitian mengenai hubungan MPV dengan progresivitas dan metastasis kanker juga menunjukkan temuan yang beragam. Pada kanker payudara, beberapa penelitian dalam systematic review melaporkan peningkatan MPV dan hubungan dengan

perkembangan metastasis, sedangkan penelitian lain menunjukkan hasil yang berbeda. Detopoulou et al, menekankan bahwa bukti mengenai hubungan MPV dengan progresivitas dan metastasis kanker masih belum konsisten sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan nilai prognostiknya (12).

Selain itu, trombosit memiliki peran biologis yang kompleks dalam perkembangan dan metastasis kanker payudara. Trombosit dapat mendukung kelangsungan hidup sel tumor dalam sirkulasi, menghindari eliminasi imun, meningkatkan angiogenesis, serta memfasilitasi intravasasi dan ekstrasvasi. Namun, fungsi tersebut tidak selalu disertai perubahan ukuran trombosit yang dapat terdeteksi melalui MPV. Dengan demikian, perubahan fungsi atau aktivasi trombosit tidak dapat disamakan secara langsung dengan perubahan MPV (28).

Dengan demikian, MPV sebaiknya tidak digunakan sebagai biomarker tunggal untuk menentukan status metastasis pada *carcinoma mammae*. Interpretasi MPV perlu mempertimbangkan karakteristik klinis dan biologis tumor, status metastasis, riwayat serta respons terhadap terapi, dan parameter hematologi lainnya. Pendekatan multimodal tersebut lebih sesuai karena indeks trombosit memiliki potensi sebagai biomarker yang mudah diperoleh, tetapi masih memerlukan validasi lebih lanjut sebelum digunakan secara mandiri

dalam penilaian progresivitas kanker payudara (12,16).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, tidak terdapat perbedaan nilai *Mean Platelet Volume* (MPV) yang bermakna secara statistik antara pasien *carcinoma mammae* metastasis dan non-metastasis setelah menjalani kemoterapi ($p = 0,762$), dengan median nilai MPV pada kedua kelompok sama, yaitu 9 fL. Dengan demikian, pada populasi penelitian ini, MPV belum dapat digunakan sebagai biomarker tunggal untuk membedakan status metastasis pada pasien *carcinoma mammae* setelah kemoterapi.

Penelitian selanjutnya disarankan untuk mempertimbangkan berbagai faktor yang dapat memengaruhi nilai MPV dan status metastasis, meliputi status operasi, stadium histopatologi, sub tipe molekuler kanker payudara, jenis dan jumlah siklus kemoterapi, waktu pemeriksaan MPV terhadap pemberian kemoterapi, serta lokasi dan luas metastasis. Selain itu, penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan desain longitudinal diperlukan untuk mengevaluasi perubahan nilai MPV selama terapi serta menilai potensi kombinasi MPV dengan parameter hematologi dan karakteristik klinis lainnya sebagai biomarker metastasis.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak RS Anutapura Palu, komite etik, serta petugas rekam medik yang telah memberikan

izin, dukungan, dan akses terhadap data yang diperlukan dalam pelaksanaan penelitian ini. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada dosen pembimbing atas bimbingan, arahan, dan masukan yang diberikan selama proses penelitian hingga penyusunan artikel ini.

Pendanaan

Penelitian ini dibiayai secara mandiri oleh penulis tanpa dukungan pendanaan eksternal dari lembaga atau badan pendanaan di sektor publik, komersial, maupun nirlaba.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian, penyusunan, maupun publikasi artikel ini.

Persetujuan Etik

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako, dengan nomor persetujuan etik No 7948 / UN28.10 / KL / 2026, yang diterbitkan pada 15 Juli 2026. Penelitian dilaksanakan sesuai dengan prinsip-prinsip etika penelitian kesehatan dan ketentuan yang berlaku.

Kontribusi Penulis

BJC Filus berkontribusi dalam konseptualisasi penelitian, pengumpulan data, analisis data, dan penyusunan naskah. HH, AGEK, RB, N, AS, R, dan AT berkontribusi dalam pembimbingan, peninjauan, serta penyempurnaan naskah sesuai dengan peran masing-masing. Seluruh penulis

telah membaca dan menyetujui naskah akhir serta bertanggung jawab atas isi dan integritas artikel.

Deklarasi Penggunaan AI

Penulis menggunakan ChatGPT (openAI) untuk memantu menyempurnakan bahasa, koreksi tata bahasa, dan peningkatan kejelasan penulisan naskah. Seluruh hasil yang dibantu oleh AI telah ditinjau dan disunting kembali oleh penulis. Penulis bertanggung jawab penuh atas keakuratan, integritas, orisinalitas, dan isi akhir naskah yang dipublikasikan. AI tidak digunakan untuk menghasilkan data penelitian, menganalisis hasil penelitian, atau menentukan kesimpulan ilmiah.

Ketersediaan Data

Data yang mendukung temuan penelitian ini diperoleh dari rekam medis dan tidak tersedia untuk dibagikan secara terbuka karena alasan kerahasiaan serta perlindungan data pasien. Data dapat dimintakan kepada penulis korespondensi untuk tujuan yang wajar, dengan tetap memperhatikan persetujuan etik penelitian, ketentuan institusi terkait, dan perlindungan kerahasiaan pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, dkk. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63.

doi:10.3322/caac.21834 PubMed PMID: 38572751.

2. Zhang M, Deng H, Hu R, Chen F, Dong S, Zhang S, dkk. Patterns and prognostic implications of distant metastasis in breast Cancer based on SEER population data. *Sci Rep.* 23 Juli 2025;15(1):26717. doi:10.1038/s41598-025-12883-x
3. Lopez-Gonzalez L, Sanchez Cendra A, Sanchez Cendra C, Roberts Cervantes ED, Espinosa JC, Pekarek T, dkk. Exploring Biomarkers in Breast Cancer: Hallmarks of Diagnosis, Treatment, and Follow-Up in Clinical Practice. *Medicina (Kaunas).* 17 Januari 2024;60(1):168. doi:10.3390/medicina60010168 PubMed PMID: 38256428; PubMed Central PMCID: PMC10819101.
4. Mondal S, Preetam S, Deshwal RK, Thapliyal S, Rustagi S, Alghamdi S, dkk. Advances in prognostic and predictive biomarkers for breast cancer: Integrating multigene assays, hormone receptors, and emerging circulating biomarkers. *Clinica Chimica Acta.* 1 Januari 2026;578:120513. doi:10.1016/j.cca.2025.120513
5. Setyawan IB, Kurnia D, Setiaji K, Anwar SL, Purwanto DJ, Azhar Y, dkk. Sociodemographic disparities associated with advanced stages and distant metastatic breast cancers at diagnosis in Indonesia: a cross-sectional study. *Ann Med*

- Surg (Lond). September 2023;85(9):4211–7. doi:10.1097/MS9.0000000000001030 PubMed PMID: 37663742; PubMed Central PMCID: PMC10473298.
6. Taskindoust M, Thomas SM, Sammons SL, Fayanju OM, DiLalla G, Hwang ES, dkk. Survival Outcomes Among Patients with Metastatic Breast Cancer: Review of 47,000 Patients. *Ann Surg Oncol*. November 2021;28(12):7441–9. doi:10.1245/s10434-021-10227-3 PubMed PMID: 34050430; PubMed Central PMCID: PMC8530869.
 7. Seale KN, Tkaczuk KHR. Circulating Biomarkers in Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. April 2022;22(3):e319–31. doi:10.1016/j.clbc.2021.09.006
 8. Das S, Dey MK, Devireddy R, Gartia MR. Biomarkers in Cancer Detection, Diagnosis, and Prognosis. *Sensors*. 20 Desember 2023;24(1):37. doi:10.3390/s24010037
 9. Zhao J, Huang A, Zeller J, Peter K, McFadyen JD. Decoding the role of platelets in tumour metastasis: enigmatic accomplices and intricate targets for anticancer treatments. *Front Immunol*. 1 Desember 2023;14:1256129. doi:10.3389/fimmu.2023.1256129
 10. Zhou L, Zhang Z, Tian Y, Li Z, Liu Z, Zhu S. The critical role of platelet in cancer progression and metastasis. *Eur J Med Res*. 28 September 2023;28(1):385. doi:10.1186/s40001-023-01342-w
 11. Chen X, Li J, Zhang X, Liu Y, Wu J, Li Y, dkk. Prognostic and clinicopathological significance of pretreatment mean platelet volume in cancer: a meta-analysis. *BMJ Open*. 27 Oktober 2020;10(10):e037614. doi:10.1136/bmjopen-2020-037614 PubMed PMID: 33109647; PubMed Central PMCID: PMC7592286.
 12. Detopoulou P, Panoutsopoulos GI, Mantoglou M, Michailidis P, Pantazi I, Papadopoulos S, dkk. Relation of Mean Platelet Volume (MPV) with Cancer: A Systematic Review with a Focus on Disease Outcome on Twelve Types of Cancer. *Current Oncology*. 14 Maret 2023;30(3):3391–420. doi:10.3390/curroncol30030258
 13. Tera Y, Azzam H, Abousamra N, Zaki M, Eltantawy A, Awad M, dkk. Platelet Activation and Platelet Indices as Markers for Disease Progression in Women with Breast Cancer : Platelets and Prognosis of Breast Cancer. *Arch Breast Cancer*. 3 Mei 2022;346–53. doi:10.32768/abc.202293346-353
 14. Zhu Y, Wu J. Causal Analysis of Platelet Indices and Breast Cancer, Including Estrogen Receptor-Specific Subtypes: A Mendelian Randomization Study. *IJWH*. 3 Oktober 2025;17:3455–67. doi:10.2147/IJWH.S540325

15. Anggaraditya PB, Setiawan IGB, Adiputra PAT. Low tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and high platelet lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and mean platelet volume (MPV) as a risk factor of metastasis in triple-negative breast cancer (TNBC). *Bali Medical Journal*. 6 Februari 2024;13(1):760–7. doi:10.15562/bmj.v13i1.5198
16. Obeagu EI. Thrombopoiesis meets tumorigenesis: unlocking the diagnostic and prognostic potential of platelet indices in breast cancer- a narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. Februari 2026;88(2):1630–8. doi:10.1097/MS9.0000000000004714 PubMed PMID: 41675754; PubMed Central PMCID: PMC12889245.
17. Department of Pathology, AIIMS Rajkot, Gujarat, India, Anandani G, Goswami P, Department of Pathology, AIIMS Rajkot, Gujarat, India, Bhankhodia V, Department of Pathology, AIIMS Rajkot, Gujarat, India, dkk. Mean platelet volume: A versatile biomarker in clinical diagnostics and prognostics. *Bioinformation*. 30 April 2025;21(04):783–8. doi:10.6026/973206300210783
18. Ayyıldız Sevim H, Atak M, Altundağ Derin Z, Çelik S, Gültekin İB, Yazılıtaş D. Mean platelet volume-to-albumin ratio as a predictor of pathological complete response in HER2-positive breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Discov Onc*. 14 April 2026;17(1):792. doi:10.1007/s12672-026-04938-w
19. C IM, O OJ, C AAO, U OF. Evaluation of Platelet Indices and Serum Iron in Women Diagnosed with Breast Cancer in Owerri, Nigeria. *SAR J Anat Physiol*. 16 April 2025;6(02):40–4. doi:10.36346/sarjap.2025.v06i02.004
20. Yoon T in, Baek S, Lee J hyeon, Yoo TK, Kim J, Chung IY, dkk. Clinical significance of peripheral blood parameters as a prognostic biomarker in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *BMC Cancer*. 3 Januari 2026;26:170. doi:10.1186/s12885-025-15510-0 PubMed PMID: 41484867; PubMed Central PMCID: PMC12870956.
21. Tadesse FA, Leminie AA. Effects of Adriamycin-Cytosan chemotherapy on hematological and electrolyte parameters among breast cancer patients. *Front Oncol*. 2 Mei 2023;13. doi:10.3389/fonc.2023.1103013
22. Ayana S, Aynalem M, Adane T, Shiferaw E. Coagulation profiles of breast cancer patients attending at cancer treatment centres in Northwest Ethiopia 2023: a comparative cross-sectional study. *Sci Rep*. 15 Mei 2025;15(1):16979. doi:10.1038/s41598-025-02104-w

23. Li S, Lu Z, Wu S, Chu T, Li B, Qi F, dkk. The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications. *Nat Rev Cancer*. Januari 2024;24(1):72–87. doi:10.1038/s41568-023-00639-6
doi:10.1016/j.jtha.2023.09.031 PubMed PMID: 37827380.
24. Li M ming, Yue C xi, Fu S, Zhang X, Zhao CJ, Wang R tao. Platelet Volume Is Reduced In Metastasing Breast Cancer: Blood Profiles Reveal Significant Shifts. *Cancer Manag Res*. 24 Oktober 2019;11:9067–72. doi:10.2147/CMAR.S221976 PubMed PMID: 31695497; PubMed Central PMCID: PMC6817343.
25. Raskov H, Orhan A, Agerbæk MØ, Gögenur I. The impact of platelets on the metastatic potential of tumour cells. *Heliyon*. 30 Juli 2024;10(14):e34361. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e34361
26. Gao A, Zhang L, Zhong D. Chemotherapy-induced thrombocytopenia: literature review. *Discov Oncol*. 25 Januari 2023;14(1):10. doi:10.1007/s12672-023-00616-3 PubMed PMID: 36695938; PubMed Central PMCID: PMC9877263.
27. Soff G, Leader A, Al-Samkari H, Falanga A, Maraveyas A, Sanfilippo K, dkk. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: guidance from the ISTH Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. *J Thromb Haemost*. Januari 2024;22(1):53–60.
28. Moghaddasnejad MR, Saki N. Targeting platelets in breast cancer: Insights into pathophysiology and therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol*. Juli 2026;223:105266. doi:10.1016/j.critrevonc.2026.105266 PubMed PMID: 41806907.