

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Konsep Teori Stadium Kanker Payudara**

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

Kanker payudara merupakan penyakit, disebabkan pembelahan sel secara tidak teratur atau sel cacat, sehingga pertumbuhannya tak terkendali dan berkembang menjadi tumor (Nixson, 2018). Kanker payudara adalah penyakit berasal dari sel di jaringan payudara, ditandai dengan gangguan dalam pengendalian proliferasi dan pematangan sel (Smeltzer and Bare, 2015). Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, (2023) kanker payudara adalah jenis kanker timbul akibat pertumbuhan sel ganas di jaringan payudara, yang kemudian membentuk tumor yang dapat terdeteksi melalui pemeriksaan fisik. Dari beberapa pernyataan diatas, kanker payudara adalah pembelahan sel yang mengalami kecacatan dan tidak terkendali di jaringan payudara.

##### **2. Penyebab kanker payudara**

Kanker disebabkan adanya genom abnormal (struktur atau jumlah kromosom dalam sel tidak normal/cacat), dan kekacauan pada gen yang mengendalikan pertumbuhan dan diferensiasi sel (pematangan sel). Kehadiran genom abnormal ini mengakibatkan misregulasi. Gen yang mengendalikan pertumbuhan dan diferensiasi sel disebut protoonkogen dan gen penekan dan ditemukan dalam jumlah besar pada semua kromosom dan banyak. Onkogen primer mengalami perubahan yang dapat menyebabkan kanker, disebut onkogen. Kerusakan gen dapat terjadi pada saat pembuahan, tetapi umumnya terjadi setelah

perkembangan embrio, setelah sel berdiferensiasi atau pada masa dewasa (Sukardja, 2000).

### **3. Faktor risiko kanker payudara**

Beberapa faktor mempengaruhi kejadian kanker payudara semakin meningkat, yaitu :

#### **a. Jenis kelamin**

Kejadian lebih tinggi pada wanita, dikarenakan rangsangan estrogen dan progesteron yang lebih tinggi. Wanita pascamenopause, jumlah estrogen dan androgen mempengaruhi risiko kanker payudara. Pada pria, terlalu banyak estrogen atau peningkatan androgen relatif terhadap estrogen, baik karena kekurangan androgen, meningkatkan risiko kanker payudara. Perubahan kadar hormone seks pada wanita pramenopause dan pasca menopause meningkatkan risiko kanker payudara (Mayrovitz, 2022).

#### **b. Usia**

Kebanyakan didiagnosa berusia lebih dari 40 tahun pada wanita, dan seiring bertambahnya usia risiko kanker payudara akan meningkat. Data dari *Surveillance Epidemiologi and Results*, pada wanita risiko terkena kanker payudara adalah 2,4% dari usia 40-59 tahun, 3,5% dari usia 60-69 tahun, dan 7,0% dari usia >70 tahun (Luo *et al.*, 2022).

#### **c. Faktor keturunan dan genetika kanker**

Riwayat keluarga yang memiliki kanker payudara dapat meningkatkan risiko seseorang terkena kanker tersebut. Anggota keluarga dekat seperti ibu, saudara perempuan, dan anak perempuan memiliki risiko yang lebih tinggi. Kejadian kanker payudara sering ditemukan di dewasa muda, dengan usia rata-rata

35 tahun bagi pembawa mutasi BRCA 1 dan 45 tahun bagi pembawa mutasi BRCA 2. Risiko kanker payudara pada pembawa mutasi BRCA 1 lebih tinggi 3% dibandingkan dengan pembawa mutasi BRCA(Luo *et al.*, 2022). Riwayat keluarga dengan kanker dapat meningkatkan risiko kanker akibat faktor genetik, yang berkaitan dengan mutasi gen penekan tumor, sensitivitas terhadap faktor pemicu kanker tertentu, gangguan dalam sistem perbaikan enzim, atau masalah pada sistem kekebalan tubuh. Pengaruh genetik pada gen p53 dan gen RB terbukti meningkatkan risiko tinggi kanker. Meskipun sebagian besar tidak berkaitan dengan faktor genetik, sekitar 5%-19% kasus kanker payudara diketahui disebabkan oleh faktor keturunan. Gen BRCA1 dan BRCA2 diketahui berkontribusi dalam peningkatan risiko kanker payudara. Keduanya termasuk kategori gen penekan tumor, tetapi peran pastinya dalam mengendalikan proliferasi sel masih belum dipahami sepenuhnya. Mutasi pada salah satu atau kedua gen ini, risiko terkena kanker payudara yang diwariskan meningkat, mencakup sekitar setengah dari kasus kanker payudara. Wanita dengan mutasi BRCA1 kemungkinan 59% untuk mengalami kanker payudara sebelum usia 70 tahun, dan kasus kanker payudara yang diwariskan cenderung muncul pada individu lebih muda (Sukardja, 2000).

d. Geografis, etnis, dan ras

kanker payudara tercatat tinggi di wilayah Eropa Utara dan Barat, Amerika Serikat, Selandia Baru, dan Australia. Risiko bervariasi berdasarkan kelompok ras. Insiden tertinggi ditemukan pada wanita ras kulit putih. Risiko ini menurun di kalangan wanita Indian Amerika, Asia, Hispanik (Mayrovitz, 2022).

e. Obesitas

Hubungan antara peningkatan IMT dan kanker payudara ditemukan di wanita pascamenopause yang terdiagnosa kanker payudara estrogen positif. Wanita obesitas cenderung terdapat kadar estrogen yang lebih tinggi. Diperkuat fakta presentase tingginya lemak tubuh dengan wanita BMI normal dikaitkan dengan lebih tingginya terdiagnosa risiko kanker payudara. Dan sebaliknya pada wanita BMI yang lebih tinggi memiliki risiko kanker lebih rendah. Dengan melakukan tambahan aktivitas fisik dapat menurunkan kadar estrogen dan insulin yang memainkan faktor dalam mengurangi risiko kanker payudara (Mayrovitz, 2022).

f. Konsumsi alkohol dan merokok

kontribusi konsumsi alkohol dan risiko kanker payudara berkaitan dengan efek alkohol pada metabolisme estrogen, yang menyebabkan peningkatan estrogen dalam darah (Mayrovitz, 2022).

g. Menarche dan menopause

Usia mulai menstruasi dan menopause lebih lambat meningkatkan risiko kanker payudara. Semakin awal menarche dan lebih lambatnya menopause, maka meningkatkan paparan estrogen dan endogen lebih lama (Mayrovitz, 2022).

h. Terapi estrogen endogen dan terapi hormonal

Paparan estrogen yang berlebihan merangsang proliferasi sel sel payudara, sehingga menyebabkan salahnya replikasi DNA (Mayrovitz, 2022).

#### **4. Proses terjadi kanker payudara**

Proses terjadinya kanker payudara dimulai dengan mutasi genetik pada DNA sel epitel kelenjar susu, yang menyebabkan perubahan ekspresi gen. Mutasi ditranskripsi menjadi RNA messenger (mRNA), yang kemudian membawa instruksi genetik abnormal ke ribosom. Lalu mRNA ditranslasi menjadi protein onkogenik, seperti HER2 berlebihan atau protein yang merangsang proliferasi sel kanker serta penghambat apoptosis. Protein abnormal mengubah lingkungan mikro tumor dan melepaskan antigen yang dikenal dengan *Antigen Presenting Cell* (sel dendritik dan makrofag). APC memproses antigen kanker melalui MHC kelas I dan II yang disampaikan kepada limfosit T untuk memicu respon imun. Tetapi sel kanker memiliki mekanisme immunoevasi seperti ekspresi PD-L1 yang menghambat aktivasi sel T, sekresi sitokin immunosupresif (TGF- $\beta$ , IL-10), serta penurunan ekspresi MHC-I untuk menghindari deteksi sistem imun. Akibatnya sistem imun tidak mampu mengenali dan menghancurkan sel kanker, sehingga memungkinkan kanker terus berkembang, bertahan di lingkungan mikro yang mendukung pertumbuhannya, dan berpotensi bermetastasis ke orang lain (Margalin *et al.*, 2018).

#### **5. Metastase kanker payudara**

Proses bertahap suatu multistep proses karsinogenis yang bertahap, yaitu :

##### **a. Fase inisiasi**

Dimulai karena transformasi genetik sel membentuk sel ganas. Perubahan disebabkan suatu agent disebut karsinogen, yang berupa bahan kimia, virus, radiasi atau sinar matahari. Tidak semua sel memiliki kepekaan sama terhadap karsinogen. Kelainan menyebabkan sel lebih rentan terhadap karsinogen bahkan gangguan fisik dalam waktu lama dan dapat membentuk sel lebih ganas. Tahap ini karsinogen

berinteraksi dengan DNA, mengakibatkan peningkatan jumlah salinan gen dan produksi duplikasi gen ganda (Kundarti dkk, 2024).

b. Fase promosi

Fase ini, sel telah menginisiasi akan mengakibatkan sel mengalami keganasan. Promotor ini meningkatkan karsinogen dan tidak menimbulkan peningkatan jumlah salinan gen. Promotor ini bersifat mengubah ekspresi gen seperti induksi diferensiasi (Kundarti dkk, 2024).

c. Fase metastasis

Terjadinya aktivasi pada fase ini dengan mutasi gen. Menyebabkan perubahan dari kondisi jinak menjadi pra maligna hingga akhirnya menjadi ganas. Pada tahap ini, penyebaran dapat mencapai tulang dan sering terjadi disertai komplikasi. Pada tahap ini sel kanker menginduksi osteoklas dengan fungsi sebagai mediator osteolisis, yang kemudian mempengaruhi diferensiasi serta aktivasi osteoblas dan osteoklas lainnya, hingga meningkatkan resorpsi (Kundarti dkk, 2024)

Sel kanker dapat menyebar langsung ke jaringan sekitarnya yang berdekatan atau perkontinuitatum. Melalui jalur, yaitu :

- a. Limfogen : sel kanker menginisiasi dan mengikuti pembuluh limfe masuk ke kelenjar limfe dan berkembang menjadi anak sebar (Zheng *et al.*, 2024).
- b. Hematogen : sel kanker menginvasi pembuluh darah dengan platelet yang teraktivasi melindungi dan mendukung penyebaran sel kanker, memperkuat kolonisasi di organ target dari jalur inflamasi inhibitor PDGFR-  $\beta$ /COX-2. Mengikuti aliran darah ke organ yang jauh dan berkembang, seperti nodus atau tumor sekunder. Metastase membentuk anak sebar di paru, hati, tulang, otak (Tang *et al.*, 2023).

- c. Iatrogen : sel kanker dapat lepas dari akibat tekana fisik, prosedur pembedahan, atau cedera. Setelah itu, menyebar ke area sekitar, masuk ke dalam pembuluh limfatik dan membentuk anak sebar lokal di area pembedahan, bermetastasis ke kelenjar getah bening atau organ yang lebih jauh (Sukardja, 2000).

## **6. Tanda dan gejala kanker payudara**

Gejala berupa benjolan dan dapat disadari dengan tangan. Pada tahap awal, tidak menimbulkan rasa nyeri. Seiring besarnya tumor, benjolan dapat menempel di kulit hingga menyebabkan luka borok. Gejala lain ditemukan berupa benjola di ketiak, perkembangan ukuran atau bentuk payudara, keluarnya cairan tidak normal, serta perubahan warna atau tekstur kulit di sekitar payudara. Selain itu, kemerahan pada payudara, bersisik sekitar kulit, tertariknya puting susu ke dalam, gatal, dan pembengkakan atau nyeri di salah satu payudara (Ariani, 2015). Pembengkakan kelenjar getah bening bawah lengan atau di tulang selangka, bisa mengindikasikan penyebaran kanker payudara (American Cancer Society, 2023).

## **7. Pengertian Stadium Kanker Payudara**

Stadium kanker merupakan indikator tingkat keparahan serta luasnya penyebaran kanker dalam tubuh. Penentuan stadium kanker dilakukan oleh dokter sebagai bagian dari diagnosis penyakit kanker pada pasien. Stadium hanya berlaku pada tumor ganas atau kanker dan tidak digunakan untuk tumor jinak (Putra, 2015). *National Breast Cancer Fondation* menyatakan stadium kanker payudara adalah ukuran dan lokasi tumor primer, penyebaran kanker dapat terjadi di kelenjar getah bening dan sekitarnya atau bagian dari tubuh, kelas tumor, dan apakah biomarker tertentu hadir (Shockney, 2024).

Dari pernyataan diatas, stadium kanker payudara merupakan penilaian tingkat keparahan dan penyebaran kanker dalam tubuh. Ini meliputi ukuran dan lokasi tumor primer, seberapa metastasis kanker, serta faktor lainnya seperti kelas tumor dan biomarket tertentu. Penilaian ini hanya diterapkan pada tumor ganas, yang tidak berlaku untuk tumor jinak.

Untuk penentuan stadium, dilakukan penatalakasana pemeriksaan *patologi anatomi* (PA), seperti histopathologi sebagai baku emas (*Gold Standard*) dalam penegakan diagnosis kanker. Pemeriksaan untuk menegakkan diagnosa kanker dilakukan berupa Rontgen, MRI, CT *Scan*, dan pemeriksaan Patologi Anatomi. Sampel diambil dapat berupa jaringan benjolan dan sel di dalam tubuh. Seperti pada jaringan organ atau kelenjar getah bening, payudara, atau benjolan.

- a. Histopatopogis atau PA : pemeriksaan sampel pada jaringan, didapatkan dari operasi, biopsi, atau kerokan (*curettage*) bertujuan mengetahui morfologi jaringan sehingga diagnosis suatu penyakit dapat ditegakkan (Nugroho, 2025).
- b. FNAB (*Fine Needle Aspiration Biopsy*)/AJH (*Aspirasi Jarum Halus*) : pemeriksian benjolan di tubuh dilakukan dengan jarum dengan diameter 26/25G untuk menentukan apakah benjolan tersebut merupakan tumor (jinak atau ganas) atau bukan tumor (peradangan, infeksi, dan lain-lainya).sampel diperoleh melalui aspirasi dari tumor atau kelenjar getah bening (Nugroho, 2025).
- c. ROSE (*Rapid on-site Evaluation*) : pemeriksaan sel benjolan di tubuh dapat dilakukan bersamaan dengan prosedur operasi. Hal ini bertujuan untuk menilai apakah sampel diambil sudah mencukupi untuk penentuan diagnosis kelainan sel dam pemeriksaan lanjutan. Metode ini, dapat menghindari pengambilan sampel berulang serta mempercepat proses diagnosis (Nugroho, 2025).

Kanker payudara dapat terdeteksi pada berbagai stadium. Semakin dini ditemukannya kemungkinan sembuh lebih baik (Ariani, 2015). Adapun stadiumnya:

- a. Stadium I (stadium dini) : ukuran  $> 2-2,25$  cm, dan metastase belum terjadi di kelenjar getah bening ketiak (Ariani, 2015). Tidak ada limfonodis terkena (Putra, 2015). Pada stadium ini pelepasan histamin, sitokin, dan prostagaldin ini yang membantu memicu respon imun (Ferraguti *et al.*, 2024).
- b. Stadium II : Besar tumor  $> 2,25$  cm. Penyebaran di kelenjar getah bening ketiak. Perlu operasi untuk pengangkatan sel kanker pada bagian penyebaran dan dilakukan penyinaran untuk memastikan tidak terdapatnya sel kanker (Ariani, 2015).
  - 1) Stadium II A : besar tumor  $< 5$  cm, tidak ada keterlibatan kelenjar getah bening, penyebaran tidak terlalu jauh. Besar  $< 2$  cm terdapat keterlibatan kelenjar getah bening (Putra, 2015).
  - 2) Stadium IIB : besar tumor  $< 5$  cm, terdapat keterlibatan kelenjar getah bening. Ukuran  $> 5$  cm tidak ada keterlibatan kelenjar getah bening (Putra, 2015).
- c. Stadium III : Besar tumor 3-5 cm, sel kanker telah meluas ke sebagian besar tubuh. Penanganan terdiri dari terapi radiasi dan kemoterapi. Dalam kasus yang parah, mastektomi mungkin diperlukan. Benjolan muncul di permukaan kulit dan dapat pecah mengeluarkan berdarah (Ariani, 2015).
  - 1) Stadium III A : besar tumor berdiameter 5 cm, kelenjar getah bening aksila, yang tampak saling melekar serta berfusi dengan jaringan sekitarnya, mengindikasikan kemungkinan invasi lebih lanjut (Putra, 2015).

- 2) Stadium III B : keterlibatan kulit yang ditandai dengan edema, ulserasi, nodula satelit, perlekatan dinding dada. Selain itu, ditemukan metastatis kelenjar limfa supraklavikural atau intraklavikular disertai edema lengan ipsilateral dan respon inflamasi (Putra, 2015).
- d. Stadium IV : Besar tumor >5 cm, dengan penyebaran ke berbagai organ tubuh menyebabkan kelemahan dan ketidakefektivitas pengobatan. Oleh karen itu, terapi hormon dipilih sebagai alternatif, dengan syarat adanya ekspresi positif reseptor estrogen atau progesteron didasari pada kondisi kelemahan serta pertimbangan terhadap kemoterapi sebelumnya (Ariani, 2015).

**Tabel 1**  
**Pelepasan Substansi P pada Stadium Kanker Payudara**

<b>Stadium Kanker Payudara</b>	<b>Pelepasan Substansi P</b>
Stadium I	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ERK1/2 (<i>Ekstracellular Signal-Regulated Kinases</i>) mengaktifkan jalur MAPK/ERK dalam percepatan pertumbuhan sel kanker (Lupito dkk, 2023)</li> <li>2. Cyclin D1 memiliki peran pembelahan sel kanker lebih cepat (Lupito dkk, 2023)</li> <li>3. NF-<math>\kappa</math>B (<i>Nuclear Factor-kappa B</i>) yang menciptakan lingkungan pendukung pertumbuhan sel kanker. Dengan dampaknya proliferasi sel kanker (Nur <i>et al.</i>, 2024)</li> </ol>
Stadium II	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. MMP-2 dan MMP-9 (<i>Matrix Metalloproteinases</i>) yang menghancurkan matriks ekstraseluler dan membantu sel kanker bermigrasi (Reunanen and Kähäri, 2013)</li> <li>2. VEGF (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>) memicu angiogenesis memasok oksigen dan nutrisi ke tumor (Shibuya, 2011)</li> <li>3. IL-6 dan TNF-<math>\alpha</math> yang merupakan sitokin inflamasi peningkat proliferasi dan invasi sel kanker (Hirano, 2021). Dampak Substansi P mengakibatkan sel kanker bermigrasi ke jaringan sekitar, peningkatan inflamasi, dan terbentuknya pembuluh darah baru. Pada stadium ini ekspresi Ki-67 mengalami peningkatan, mengindikasikan bahwa tingkat proliferasi lebih aktif di awal penyakit (Al-Keilani <i>et al.</i>, 2021).</li> </ol>
Stadium III	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CXCR4 (<i>Chemokine Receptor 4</i>) yang memfasilitasi perpindahan sel kanker ke organ lain dengan berinteraksi dengan kemokin SDF-1 (Florinda, 2019)</li> <li>2. TGF-<math>\beta</math> (<i>Transforming Growth Factor Beta</i>) yang mempromosikan transisi epitel-mesenkimal menjadikan sel kanker lebih agresif (Hao <i>et al.</i>, 2019)</li> <li>3. HIF-1<math>\alpha</math> (<i>Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha</i>) yang mengaktifkan respon hipoksia dan menjadikan tumor anti terhadap terapi yang dilakukan (Basheeruddin, 2024). Dampak Substansi P pada stadium ini sel kanker lebih agresif, meningkatkan migrasi sel kanker, dan resistensi terhadap terapi.</li> </ol>
Stadium IV	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. PI3K/AKT/mTOR Pathway yang membantu sel kanker hidup di lokasi metastasis dan lebih resisten terhadap apoptosis (Paplomata, 2014)</li> <li>2. IL-8 dan CCL2 sitokin yang menarik makrofag pro-tumor untuk bertahan dan berkembang ke organ lain (Panni <i>et al.</i>, 2013) Substansi P meningkatkan permeabilitas <i>Blood-Brain Barrier</i> (BBB) yang dapat memungkinkan sel kanker payudara mengalami metastasis otak (Wang <i>et al.</i>, 2021).</li> </ol>

Pada stadium kanker yang lebih tinggi, terjadi peningkatan substansi P, berperan dalam penyebaran metastasis melalui aktivasi NK1R yang berpasangan dengan GPR. Aktivasi dengan mempromosikan mitogenesis, migrasi sel tumor, meningkatkan glikolisis, serta merangsang angiogenesis. Selain itu, sel tumor juga mensintesis dan melepaskan substansi P, melalui mekanisme autokrin, parakrin, dan neuroendokrin. Akibatnya, substansi P meningkatkan produksi sitokin dan kemokin inflamasi (Coveñas & Muñoz, 2022).

## **8. Tanda dan Gejala Stadium Kanker Payudara**

Tanda dan gejala dapat berbeda tiap stadium pada pasien kanker payudara, seperti :

### **a. Stadium I**

Kanker payudara mungkin menunjukkan gejala. Jika gejala seperti benjolan, keluarnya cairan dari puting susu (darah/cairan bening), inversi atau puting susu yang masuk ke dalam, terdapat lesung pipit di kulit payudara. Perubahan tekstur kulit pada payudara, kemerahan hingga pembengkakan (Shockney, 2024).

### **b. Stadium II**

Pada stadium ini jarang menimbulkan tanda dan gejala. Gejala yang mungkin timbul yaitu benjolan baru di sekitar payudara atau di ketiak, kerutan kulit payudara, munculnya lesung pipit di sekitar payudara, perubahan tekstur kulit, perubahan warna, pembengkakan atau pori pori membesar di kulit payudara (seperti kulit jeruk), kulit bersisik dan kemerahan, bengkak, dan asimetris (Shockney, 2024)

### **c. Stadium III**

Tanda dan gejala yang mulai muncul, yaitu karakteristik tekstur kulit atau pelebaran pori-pori pada kulit payudara, kulit payudara mengalami luka terbuka atau kulit yang pecah, nyeri payudara, gatal, iritasi, payudara atau ketiak terdapat

benjolan, bentuk payudara, pengelupasan kulit di puting susu, sekresi cairan (Shockney, 2024).

#### d. Stadium IV

Pada perbedaan gejala tergantung bagian tubuh mana sel kanker menyebar. Umumnya area tulang, paru-paru, otak atau hati. Jika sel kanker adalah karsinoma lobular invasif (ILC), sel tersebut dapat pindah ke organ tambahan seperti rahim, ovarim, lambung atau usus besar (Shockney, 2024).

- 1) Gejala kanker payudara stadium IV pada tulang, terutama tulang belakang, pinggul, dan tulang paha merupakan tempat penyebaran kanker payudara yang mempengaruhi 70% pasien stadium ini. Tanda dan gejala, yaitu nyeri tulang parah dan progresif terutama di tulang belakang, rusuk, di lengan dan kaki, tulang panggul, atau tulang panjang, pembengkakan sendi, tulang lemah atau rapuh, kelemahan lengan atau kaki. Kadar kalsium tinggi dalam darah (hiperkalsemia) (Shockney, 2024).
- 2) Gejala kanker payudara stadium IV di paru-paru, mempengaruhi 60% pasien kanker stadium ini. Tanda dan gejala, yaitu batuk kronis, sesak napas setelah melakukan aktivitas fisik, rasa sakit atau tidak nyaman di area dada (Shockney, 2024). Gejala kanker payudara stadium IV di hati, mempengaruhi 50% pasien kanker payudara. Tanda dan gejala yaitu menguningnya kulit dan bagian putih mata, kulit gatal atau ruam, tingkat enzim hati tinggi melalui tes darah, nyeri perut di sisi kanan, kelemahan, tidak nafsu makan, mual, dan turunnya berat badan (Shockney, 2024).
- 3) Gejala kanker payudara stadium IV di otak. Metastasis otak mempengaruhi 10-15% penderita kanker payudara. Metastasis di otak ini menyebabkan gejala,

yaitu sakit kepala terus menerus dan semakin memburuk, hilang ingatan, gangguan penglihatan, bicara tidak jelas, pusing atau masalah keseimbangan, kelemahan atau kelumpuhan satu sisi tubuh, mati rasa atau kesemutan di ekstremitas, mual muntah, kejang atau stroke, perubahan suasana hati, gangguan penglihatan (Shockney, 2024).

## 9. Klasifikasi Stadium Kanker Payudara

Klasifikasi stadium kanker payudara menurut awal mula munculnya dan berkembangnya (Ariani, S.Ked, 2015), yaitu:

- a. *Karsinoma in situ* : Kanker payudara masih di tempatnya, tidak menyebar dari tempatnya berkembang.
- b. *Karsinoma duktal* : berkembang pada saluran lapisasi puting susu.
- c. *Karsinoma lobuler* : berkembang dalam kelenjar susu dan dialami oleh perempuan pramenopause.
- d. *Kanker invasif* : meluas dan menghancurkan jaringan sekitarnya dan terlokalisasi atau metastatik.
- e. *Karsinoma meduler* : berkembang di kelenjar susu.
- f. *Karsinoma tubuler* : bersumber dari kelenjar susu.

Untuk menentukan suatu stadium didasarkan pada sistem klasifikasi TNM (*Tumor, Node, dan Metastasis*) yang direkomendasikan oleh *International Union Against Cancer* dari WHO serta *American Joint Committee On Cancer*, dengan dukungan dari *American Cancer Society* dan *American College Of Surgeons*). Sistem TNM mencakup tiga parameter utama yaitu T (*tumor size*) yang menggambarkan ukuran tumor, N (*Node*) yang menunjukkan keterlibatan kelenjar getah bening regional, dan M (*Metastasis*) yang mengindikasikan penyebaran

kanker ke organ lain. Evaluasi faktor T, N, M dilakukan secara klinis sebelum dan sesudah prosedur pembedahan, serta dikonfirmasi melalui pemeriksaan hispatologi (Putra, 2015). Penilaian TNM pasien kanker payudara, yaitu :

a. T ( Tumor size), ukuran tumor terdiri dari :

- 1) T0 : tidak terdapat tumor primer
- 2) T1 : besar berdiameter > 2 cm
- 3) T2 : besar berdiameter 2-5 cm
- 4) T3 : besar berdiameter > 5 cm
- 5) T4 : besar bervariasi, tetapi telah menyebar ke kulit, dinding dada, atau pada keduanya dapat berupa borok, edema, atau bengkak. Kulit payudara kemerahan atau benjolan kecil di kulit di luar tumor utama.

b. N (Node), keterlibatan kelenjar getah bening regional (KGB) :

- 1) N0 : tidak terdapat keterlibatan kelenjar getah bening regional ketiak atau aksilla
- 2) N1 : penyebaran ke kgb aksilla dan dapat dipindahkan
- 3) N2 : penyebaran ke kgb aksilla dan sulit berpindah
- 4) N3 : penyebaran di atas selangka atau di mammary interna dekat tulang sternum

c. M (Metastasis), penyebaran ke organ lain

- 1) Mx : penyebaran ke organ lain tidak dapat dinilai
- 2) M0 : tidak terdapat penyebaran ke organ lain
- 3) M1 : terdapat penyebaran ke organ lain

Setelah tiga parameter ditentukan didapatkan stadium kanker sebagai berikut (Putra, 2015):

- a. Stadium 0 : T0 N0 M0
- b. Stadium 1 : T1 N0 M0

- c. Stadium II A : T0 N1 M0/ T1 N1 M0/ T2 N0 M0
- d. Stadium II B : T2 N1 M0 / T3 N0 M0
- e. Stadium III A : T0 N2 M0/ T1 N2 M0/ T2 N2 M0/ T3 N1 M0/ T2 N2 M0
- f. Stadium III B : T4 N0 M0/ T4 N1 M0/ T4 N2 M0
- g. Stadium III C : setiap T N3 M0
- h. Stadium IV : setiap T setiap N M1

## 10. Penatalaksana kanker payudara

Pengobatan dilakukan dengan cara operasi, radioterapi, dan kemoterapi pada pasien kanker payudara. Masing- masing tindakan memberikan efek samping pada sel kanker (Ariani, 2015).

- a. Operasi diperlukan untuk menyingkirkan sel kanker terdapat di payudara.

Jenis pembedahanya, yaitu :

- 1) Lumpectomy : prosedur pengambilan tumor dan jaringan di sekitarnya
- 2) Total mastectomy : pengangkatan keseluruhan kanker payudara, dan tidak adanya pengangkatan kelenjar getah bening di bawah ketiak

- b. Radioterapi : menghancurkan sel kanker dan kemoterapi merupakan pengobatan menggunakan obat anti kanker (sitostika) bertujuan merusak sel kanker. Pengobatannya dibedakan menjadi 2 yaitu yang terlokalisir dan yang telah menyebar.

- 1) Pada pengobatan kanker payudara yang terlokalisir dapat ditangani melalui berbagai metode, yaitu :

- a) Pembedahan *breast-conserving*

- (1) Lumpektomi : mengangkat tumor jumlah kecil di jaringan normal sekitarnya.

(2)Eksisi luas/mastektomi parsial : mengangkat tumor dan jaringan normal sekitarnya cukup banyak.

(3) Kuadrantektomi : mengangkat sebagian payudara

b) Mastektomi

(1) Mastektomi simplek : jaringan diambil seluruhnya, dengan penysisihan kulit dan otot bawah payudara untuk penutupan bekas operasi.

(2) Mastektomi radikal : seluruh payudara diangkat termasuk otot dada dan jaringannya

(3) Modifikasi mastektomi radikal : diangkatnya seluruh jaringan payudara disertai pengangkatan kelenjar getah bening ketiak menyisakan otot dan kulit,.

c) Rekontruksi payudara

Implant atau silicon atau jaringan bagian tubuh lainnya digunakan untuk rektruksi dan dilakukan dengan mastektomi.

d) Kemoterapi dan obat penghambat hormon

Lanjutan pembedahan selama beberapa bulan atau tahun bertujuan menunda perkembangan kanker dan meningkatkan harapan hidup.

2) Pada pengobatan yang telah bermetastasis

Penyebaran kanker yaitu paru-paru, hati, tulang, kelenjar getah bening, otak dan kulit. Diberikan obat penghambat atau kemoterapi bila terdapat nyeri. Kemoterapi dengan menggunakan *cyclophosphamide*, *doxorubicin*, *paclitaxel*, *vinorelbin* dan *mitomycin c* lebih efektif dan obat yang umum dipakai untuk tambahan obat penghambat hormon (Ariani, 2015).

## **B. Konsep Teori Nyeri Pada Kanker Payudara**

### **1. Definisi nyeri pada kanker payudara**

Definisi nyeri dari *International Association For The Study of Pain* yang telah direvisi tahun 2020 merupakan pengalaman sensorik dan emosional tidak menyenangkan terkait dengan, atau menyerupai dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial (Raja, 2020). Nyeri adalah sensasi tidak nyaman dan pengalaman emosi berhubungan dengan kerusakan jaringan. Rasa nyeri itu subjektif, sehingga keluhan dan laporan pasien adalah penilaian *gold standar* dalam penegakan diagnosis nyeri kanker (Asrul, 2010). Nyeri merupakan hasil rangsangan berlebihan reseptor. Tiap rangsangan sensori berpotensi untuk mengakibatkan nyeri jika intensitasnya cukup kuat (Ningtyas *et al.*, 2023). Dari beberapa pernyataan diatas, nyeri kanker adalah pengalaman sensorik tidak menyenangkan yang berhubungan atau menyerupai kerusakan jaringan aktual maupun potensial yang bersifat subjektif dan unik pada setiap individu

### **2. Penyebab Nyeri Kanker Payudara**

Penyebab nyeri pada kanker payudara oleh pertumbuhan dan metastasis kanker, pengobatan, dan faktor psikososial dan komorbiditas pasien.

#### **a. Nyeri terkait pertumbuhan dan metastasis penyakit kanker**

Nyeri berasal dari kanker terjadi karena akibat pertumbuhan tumor menekan jaringan sekitar. Pada stadium lanjut, nyeri meningkat seiring ukuran tumor yang membesar, jika terjadi invasi ke otot dada dan tulang rusuk. Metastasis ke organ seperti paru-paru, hati, tulang dan otak dapat menyebabkan nyeri (Doan *et al.*, 2023). Peningkatan substansi P pada pasien kanker payudara menyebabkan nyeri. Peningkatan kadar substansi P yaitu neuropeptida berperan sebagai transmisi

sinyal nyeri dan respon inflamasi. Dengan mengikat neurokinin-1 yang ditemukan di sel saraf, sel imun dan sel kanker. Aktivasi jalur SP/NK-1R berkontribusi terhadap hipersensitisasi nyeri dan perkembangan kanker. Mekanisme utama dengan substansi P yang dilepaskan oleh neuron sensorik sebagai respon terhadap rangsangan nyeri. Ikatan substansi P dengan reseptor NK-1R pada neuron post sinaptik penyebab peningkatan eksitasi neuron dengan menguatkan transmisi sinyal ke sistem saraf pusat, mengakibatkan pasien kanker payudara mengalami hiperalgesia (peningkatan sensitivitas terhadap nyeri). Aktivasi NK-1R oleh substansi P memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 $\beta$ , *tumor necrosis factor- $\alpha$* . Peningkatan ini menyebabkan inflamasi ke jaringan payudara, dengan mengiritasi serabut saraf di sekitar tumor dan memperburuk nyeri dirasakan. Selain berperan dalam nyeri dan inflamasi, substansi P berkontribusi dalam pertumbuhan sel kanker dengan aktivasi NK-1R oleh substansi P. Dengan mengaktifkan jalur sinyal *Mitogen-Activated Protein Kinase* dan *Nuclear Factor Kappa B* berperan dalam proliferasi dan invasi sel kanker. Perkembangan yang cepat menekan jaringan sekitarnya, menyebabkan nyeri pada pasien kanker payudara. Ekspresi substansi P dan NK-1R yang tinggi pada jaringan kanker payudara berhubungan dengan prognosis lebih buruk serta peningkatan intensitas nyeri (Mehboob *et al.*, 2021).

#### b. Nyeri akibat terapi pengobatan

Pengobatan kanker payudara menjadi penyebab nyeri pada pasien diantaranya kemoterapi yang dapat menyebabkan nyeri otot dan sendi akut yang terjadi dalam beberapa hari setelah pemberian takson, radioterapi menyebabkan nyeri lokal, terapi hormonal mengakibatkan nyeri sendi dan otot, dan operasi

mengakibatkan *post mastectomy pain syndrome* dan nyeri fantom payudara (Doan *et al.*, 2023).

c. Faktor psikososial dan komorbiditas

Pasien dengan depresi, kecemasan atau stress lebih banyak mengalami persepsi nyeri lebih berat dibandingkan pasien tanpa gangguan psikologis. Dan komorbiditas seperti diabetes, arthritis, dan obesitas dapat meningkatkan risiko nyeri kronis pada pasien kanker (Doan *et al.*, 2023)

**Tabel 2**  
**Pengaruh Pelepasan Substansi P Terhadap Nyeri pasien Kanker Payudara**

<b>Stadium Kanker Payudara</b>	<b>Pelepasan Substansi P</b>	<b>Nyeri</b>
Stadium I	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Substansi P dilepas dalam jumlah kecil</li> <li>2. Aktivasi jalur MAPL/ERK dan NF-kB mulai menciptakan lingkungan pendukung pertumbuhan kanker (Al-Keilani <i>et al.</i>, 2021).</li> </ol>	Terdapat nyeri minimal atau tidak terasa
Stadium II	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Substansi P membantu migrasi sel kanker dan pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis)</li> <li>2. Ekspresi Ki-67 meningkat, menandakan proliferasi sel kanker lebih aktif (Al-Keilani <i>et al.</i>, 2021)</li> </ol>	Nyeri mulai terasa dan meningkat
Stadium III	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Substansi P meningkat hipoksia melalui HIF-1<math>\alpha</math> yang membentuk tumor lebih resisten terhadap nyeri</li> <li>2. Aktifasi CXCR4 dan TGF-<math>\beta</math> memfasilitasi perpindahan sel kanker dan menjadikan sel kanker lebih agresif (Florinda, 2019)</li> </ol>	Nyeri lebih intens
Stadium IV	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Substansi P meningkat permeabilitas Blood-Brain Barrier (BBB) memungkinkan metastasis ke otak</li> <li>2. Aktivasi PI3K/AKT/mTOR membentuk sel kanker lebih tahan terhadap apoptosis (Yang <i>et al.</i>, 2020)</li> </ol>	Nyeri paling berat

### 3. Faktor Nyeri Kanker Payudara

Faktor-faktor mempengaruhi nyeri kanker meliputi, yaitu :

#### a. Stadium kanker

Invasi jaringan dan metastasis pada pasien kanker menjadikan penyebab tekanan mekanisme dan kerusakan saraf, peningkatan stadium lanjut meningkatkan intensitas nyeri melalui invasi tumor, pelepasan mediator inflamasi, dan aktivasi jalur sensitif perifer serta sentral seperti substansi P dan glutamat. Pada stadium lanjut pecahan tumor yang menstimulasi nociceptor dengan mediator seperti substansi P, TGF- $\beta$ , CXCR4, dan HIF-1 $\alpha$  yang meningkatkan sensitasi dan progres tumor (Leitner & Chang, 2021).

#### b. Faktor fisiologi

Jenis nyeri dapat berasal dari kerusakan jaringan (mekanisme nociceptive) atau kerusakan saraf (neuropati) memiliki karakteristik dan intensitas berbeda pada pasien kanker payudara. Gangguan lain seperti fibromyalgia memperburuk persepsi nyeri pasien kanker payudara (National Cancer Institute, 2024).

#### c. Faktor psikologis dan emosional

Depresi, kecemasan dan pikiran yang menganggap nyeri atau situasi lebih buruk dari kenyataan dapat memperburuk nyeri dan menimbulkan distress psikologis. Kurangnya kepercayaan diri untuk sembuh pada pasien kanker payudara dalam mengolah nyeri dapat meningkatkan persepsi nyeri (National Cancer Institute, 2024).

#### d. Faktor sosial dan spiritual

Kehilangan dukungan dari keluarga ataupun sosial menyebabkan perburukan persepsi nyeri pada pada pasien kanker payudara. Penurunan spiritual

melalui dampak psikologis meningkatkan persepsi tentang nyeri pada pasien kanker payudara (National Cancer Institute, 2024).

e. Faktor lama pengobatan

Resistensi terhadap pengobatan nyeri dapat terjadi saat penggunaan opioid yang berlebihan tanpa multidisiplin dapat mengurangi efektivitas jangka panjang. Efek samping ini juga dapat meningkatkan intensitas dan durasi nyeri (National Cancer Institute, 2024).

f. Faktor lingkungan

Rasa sakit saat melakukan transportasi atau perpindahan ke pusat terapi dapat menambah persepsi nyeri (National Cancer Institute, 2024).

g. Faktor sosio-demografi

Usia muda dikaitkan dengan nyeri kanker payudara, kemungkinan karena penyakit lokal yang lebih lanjut saat diagnosis, perubahan persepsi nyeri, pengalaman subjektif terhadap nyeri, tingkat aktifitas fisik yang berbeda, serta intervensi terapeutik yang lebih invasif pada pasien muda. Literatur menunjukkan bahwa usia memprediksi nyeri terkait pengobatan bedah maupun non-bedah, tetapi untuk nyeri primer. Status sosial ekonomi rendah pada pasien cenderung melaporkan nyeri setelah pengobatan, tingkat pendidikan rendah juga berhubungan dengan nyeri hingga 7-9 tahun setelah pengobatan (Doan *et al.*, 2023).

h. Faktor biologis

Pada pasien kanker payudara dengan usia lebih tua, sering memiliki komorbiditas, termasuk sindrom nyeri sebelumnya. Pada pasien dengan riwayat nyeri, seperti nyeri punggung, artritis, fibromyalgia, atau migrain, melaporkan nyeri lebih berat terkait pengobatan. Pasien dengan diabetes cenderung mengalami

fungsi fisik yang buruk, kelelahan dan nyeri di area bedah (Doan *et al.*, 2023).

i. Faktor genetika

Faktor genetik berperan dalam persepsi nyeri pasien kanker. Beberapa gen terkait jalur inflamasi mempengaruhi sensitivitas nyeri (Doan *et al.*, 2023).

- 1) Interleukin (IL) dan TNF- $\alpha$  : mediator inflamasi seperti IL-1 dan TNF-  $\alpha$  diketahui memicu nyeri inflamasi
- 2) Variasi genetik : misalnya, alel minor ILR1 menurunkan kemungkinan nyeri pra-operasi sebesar 53%. Variasi pada gen IL-6, CXCL-8, dan TNF mempengaruhi nyeri pasca-operasi

#### **4. Patofisiologi Nyeri Kanker Payudara**

Nyeri pada kanker payudara terjadi akibat infiltrasi tumor ke jaringan sekitar, pelepasan mediator inflamasi, serta perubahan sistem saraf yang diperantarai substansi P. Nosisseptor merupakan reseptor sensitif atas berbagai stimulus nosiseptif, memiliki fungsi sebagai transduksi (mengubah stimulus menjadi sinyal elektrokimia) dan transmisi (mengirimkan sinyal ke sistem saraf pusat). Dengan mengkodekan frekuensi impuls yang ditransmisi ke sistem saraf pusat dan disinilah nyeri dipersepsikan. Nosisseptor dengan ujung perifernya berespon terhadap rangsangan nyeri. Aktivasi ini akan menghasilkan impuls elektrokimiawi, yang kemudian dikodekan dalam frekuensi tertentu dan dikirimkan ke sistem saraf pusat sebagai tempat terjadinya persepsi nyeri. Pada nyeri kanker payudara, nosisseptor diaktifkan oleh mediator inflamasi seperti prostaglandin, bradinin, TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  yang dilepaskan oleh sel kanker. Aktivasi ini menyebabkan hipersensitisasi nyeri, terutama serabut A-delta dan C. Serabut A-delta bertanggung jawab terhadap nyeri tajam konduksi cepat, sementara serabut C mengirimkan sinyal nyeri tumpul dan terbakar dengan kecepatan yang lebih lambat. (Nugraha dkk, 2023).

Ketika tumor berkembang dan menekan jaringan sekitarnya, termasuk saraf perifer dan pembuluh darah menyebabkan peningkatan pelepasan zat inflamasi dan iritan seperti laktat, ATP, dan ion H<sup>+</sup>. Akibatnya nosisseptor menjadi lebih aktif dan mengirim sinyal nyeri ke medula spinalis yang menyebabkan pelepasan substansi P. Pelepasan substansi ini dilepaskan oleh serabut saraf sensorik akan berkaitan dengan reseptor neurokinin-1 pada neuron post-sinaptik di kornu dorsalis

medula spinalis. Aktivasi neurokinin-1 memperkuat sinyal nyeri ke traktus spinotalamus yang kemudian mengirimkan informasi ke talamus. Aktivasi neurokinin-1 oleh substansi P juga memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor- $\alpha$*  dan *interleukin 1* dan *6* yang semakin memperburuk inflamasi dan meningkatkan sensitivitas nyeri dan menyebabkan hiperalgesia dan allodynia (Nugraha dkk, 2023). Pada stadium III dan IV substansi P semakin meningkat dan berperan dalam memfasilitasi metastasis kanker. Aktivasi jalur CXCR4 dan PI3K/AKT/mTOR memungkinkan sel kanker berpindah, termasuk tulang dan otak. Substansi P juga meningkatkan permeabilitas Blood-Brain Barrier (BBB) yang memungkinkan sel kanker menyebar ke otak dan menyebabkan metastasis otak.

## **5. Tanda dan gejala nyeri kanker payudara**

Nyeri pada pasien stadium awal jarang terjadi, pada stadium lanjut sering terjadi dengan intensitas berat. Tanda dan gejala nyeri bervariasi pada lokasi anatomi tumor dan area infiltrasi. Nyeri pada kanker payudara kiri dan kanan yang dirasakan hampir sama (Bland *et al.*, 2017).

### **a. Penyebab sensorik**

#### **1) Nyeri lokal**

Nyeri dirasakan pada lokasi tumor primer, terutama dekat dengan permukaan kulit. Nyeri ini berupa rasa nyeri tekan, nyeri tumpul, atau sensasi terbakar (Bland *et al.*, 2017).

## 2) Nyeri infiltrasi kulit

Gejala pada kasus kanker payudara inflamasi dan disertai nyeri yang signifikan (Bland *et al.*, 2017).

## 3) Nyeri akibat infiltrasi saraf

Menyusupnya tumor ke pleksus brachialis atau saraf di dinding dada, sering kali mengakibatkan nyeri neuropatik, menjalar ke bahu atau lengan. Dengan sensasi rasa terbakar atau nyeri tajam (Bland *et al.*, 2017).

## 4) Nyeri metastasis

Metastasis ke tulang atau organ internal seperti hati dan paru-paru, dapat dirasakan di area tulang atau dada. Nyeri pada tulang sering terjadi di malam hari dan nyeri visceral berdampak pada organ yang terkena dan dirasakan nyeri tumpul (Bland *et al.*, 2017).

### b. Penyebab emosional

#### 1) Kecemasan

Kecemasan dapat menyebabkan perkiraan prognosis negatif. Persepsi yang tidak akurat dan perkiraan berlebihan terhadap risiko terkait kanker payudara di masa mendatang. Pada pasien dengan penyakit lanjut, kecemasan sering kali disebabkan bukan oleh rasa takut karena kematian namun karena nyeri yang tidak terkontrol, isolasi, pengabaian, dan ketergantungan (National Cancer Institute, 2025).

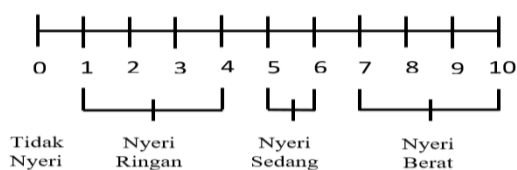
#### 2) Depresi

Terdiagnosa dengan kanker payudara dapat menyebabkan depresi berat dan tekanan emosional yang parah terutama selama tahun pertama setelah diagnosis. Kanker payudara meningkatkan kerentanan terhadap depresi dan nyeri

yang disebabkan metastase yang menyebabkan prognosis yang buruk. Disfungsi sel imun dan sitokin menyebabkan depresi dengan mempengaruhi metabolisme triptofan, kadar serotonin, permeabilitas blood-brain barrier. Gejala depresi pada pasien kanker payudara yang sudah terdiagnosi, yaitu : sedih sepanjang waktu, kehilangan minat beraktivitas, konsentrasi buruk, lelah tanpa alasan, menarik diri, putus asa, dan sering memikirkan tentang kematian (Yu *et al.*, 2022).

## 6. Instrumen penilaian nyeri kanker payudara

Untuk mengoptimalkan penilaian nyeri karena penilaiannya subjektif. Digunakan alat skala sederhana yaitu VAS (*Visual Analog Scale*). Digunakan pertama kali tahun 1921 oleh Hayes dan Patterson. Dengan menarik garis lurus sekitar 10 cm skala dimulai dari angka 0-10 dengan, 0 : tidak nyeri dan 10 : sangat nyeri. Pasien diminta menunjuk titik tertentu yang menurut mereka mewakili persepsi mereka. Instrumen VAS yang digunakan sebagai alat untuk mengukur penilaian nyeri pada pasien kanker sudah memenuhi syarat validitas dan reliabilitas dengan hasil uji yang telah dilakukan pada penelitian terdahulu, didapatkan hasil validitas 0,97 Humaira dkk, (2024) dan reliabilitas 0,90 (Paungmali *et al.*, 2012). Sehingga instrumen VAS dapat menilai nyeri pada pasien kanker payudara.



**Gambar 1 Skala Analog Visual (VAS)**

Untuk menginterpretasikan hasil secara kuantitatif, nilai skor yang ditunjukkan pasien menjadi kategori nyeri ringan yaitu dengan nilai VAS 1-4, nyeri sedang yaitu nyeri dengan nilai VAS 5-6, nyeri berat yaitu nyeri dengan nilai VAS 7-10. kategorisasi ini mengacu pada klasifikasinya menurut Price *et al.*, (1983) dan

telah digunakan dalam berbagai penelitian keperawatan untuk mengelompokan intensitas nyeri berdasarkan skor VAS (Setyowati, E., & Wuryaningsih, E. 2019).

### **C. Hubungan Tingkat Stadium Kanker Dengan Nyeri Kanker Pada Pasien Kanker Payudara**

Tingkat stadium kanker menggambarkan sejauh mana penyebaran sel kanker dalam tubuh pasien. Semakin tinggi stadium kanker, maka beban tumor, kemungkinan metastasis, serta keterlibatan jaringan seperti saraf dan organ vital cenderung meningkat. Hal ini secara klinis dapat memperbesar potensi munculnya nyeri, terutama nyeri kanker yang berifat kompleks dan kronis (Kumar, Abbas and Aster, 2020).

Nyeri kanker merupakan gejala subjektif yang dipengaruhi oleh berbagai faktor fisiologis dan psikologis, meskipun hubungan antara tingkat stadium kanker dan nyeri tidak bersifat langsung, namun terdapat keterkaitan antara tingkat stadium kanker dan nyeri tidak bersifat langsung, namun terdapat keterkaitan melalui mekanisme patologis seperti invasi tumor terhadap jaringan saraf, tekanan mekanik oleh massa tumor, hingga efek terapi kanker. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa pasien kanker payudara stadium lanjut cenderung lebih banyak mengalami nyeri berat dibandingkan dengan stadium awal (Velasco *et al.*, 2022).

Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa tingkat stadium kanker memiliki hubungan secara tidak langsung terhadap munculnya nyeri kanker melalui proses-proses klinis dan biologis yang kompleks, yang memperburuk kondisi fisik maupun kualitas hidup pasien