

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Hasil Penelitian Terdahulu

Beberapa penelitian serupa yang pernah dilakukan berdasarkan hasil baik dari persamaan ataupun perbedaan dengan penelitian ini tercantum pada tabel 2.1.

**Tabel 2. 1 Penelitian Terdahulu**

Penelitian terdahulu	Persamaan dan Perbedaan	Hasil
Cost-effectiveness analysis of anal cancer screening in women with cervical neoplasia in British Columbia, Canada (Cromwell et al., 2016)	<p>Persamaan:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pengambilan data secara retrospektif</li> <li>Pasien kanker anus</li> <li>Menggunakan ICER</li> </ol> <p>Perbedaan:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Menggunakan metod markov</li> </ol>	Biaya tambahan (screened vs. unscreened) adalah \$82.17 per wanita pada model. Efektivitas tambahan adalah 0.004 LYG, dan setara dengan nol dalam hal QALY. Nilai ICER sebesar \$20,561/LYG telah dihitung, sementara tidak ada rasio efektivitas biaya tambahan (ICER) yang dapat dihitung untuk kelangsungan hidup yang disesuaikan dengan kualitas. Penambahan sitologi Pap anal pada tindak lanjut rutin untuk wanita dengan lesi CIN II/III yang terdeteksi terbukti 95 % hemat biaya dengan ambang batas WTP \$45.500/LYG.
Cost-Effectiveness Analysis of Intensity Modulated Radiation Therapy Versus 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Anal Cancer (Hodges et al., 2014)	<p>Persamaan:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pengambilan data secara retrospektif</li> <li>Pasien kanker anal/anus</li> <li>Menggunakan ICER</li> </ol> <p>Perbedaan:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Menggunakan metode markov</li> </ol>	Dalam kasus dasar, biaya rata-rata dan harapan hidup yang disesuaikan dengan kualitas dalam beberapa tahun (QALY) untuk IMRT dan 3D-CRT masing-masing adalah \$32.291 (4,81) dan \$28.444 (4,78), sehingga menghasilkan rasio efektivitas biaya tambahan sebesar \$128.233/QALY untuk IMRT dibandingkan dengan 3D-CRT. Oleh karena itu, IMRT dengan WTP yang lebih longgar sebesar \$100,000/QALY, yang sering digunakan untuk teknologi dan terapi baru, IMRT terbukti cost effective.
Cost-Effectiveness Analysis of Chemoradiation and Radiotherapy Treatment for Stage IIB and IIIB Cervical Cancer Patients (Puspitasari et al., 2021)	<p>Persamaan:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pengambilan data secara retrospektif</li> <li>Penelitian observasional analitik</li> <li>Menggunakan ICER</li> </ol> <p>Perbedaan:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pasien kanker serviks</li> </ol>	Biaya pengobatan rata-rata per pasien adalah \$2944 dan \$3231 untuk radioterapi dan kemoradiasi, masing-masing. Meskipun efektivitas pengobatan kemoradiasi (69,1%) dianggap lebih tinggi dibandingkan dengan radioterapi (63,2%), kemoradiasi memiliki potensi efek samping yang lebih besar dibandingkan radioterapi. Dibandingkan dengan radioterapi, ICER kemoradiasi adalah \$48,6 per tingkat respons lengkap. Selain itu, biaya radioterapi merupakan parameter paling berpengaruh terhadap ICER.

## **B. Landasan Teori**

### **1. Kanker Penis**

#### **a. Definisi**

Kanker penis adalah karsinoma sel skuamosa agresif pada kulit kelenjar atau lapisan dalam kulit khatan, ditandai dengan pertumbuhan invasif dan penyebaran metastasis awal ke kelenjar getah bening. (Hakenberg et al., 2018) Kanker penis adalah tumor langka yang biasanya terjadi pada pria berusia antara 50 dan 70 tahun. Meskipun penyakit ini dapat diobati pada tahap awal, pengobatan seringkali menimbulkan konsekuensi fisik dan psikologis yang signifikan. Ketakutan dan rasa malu serta stigma sosial menyebabkan keterlambatan pengobatan hingga 1 tahun pada 15-50% pasien. (Douglawi & Masterson, 2017)

#### **b. Epidemiologi**

Kanker penis merupakan penyakit langka namun dalam beberapa tahun terakhir kejadiannya perlahan meningkat, dengan CRUK (2020) melaporkan peningkatan sebesar 15% selama dekade terakhir. Kanker penis masih merupakan penyakit yang dapat diobati, dengan lebih dari 80% pria dengan kanker stadium awal hidup lebih dari lima tahun. Di seluruh dunia, kejadian kanker penis bervariasi menurut wilayah. Misalnya, kejadian kanker penis jauh lebih tinggi di wilayah Amerika Selatan, Asia, dan Afrika. Sedangkan di India, penyakit ini menyumbang 11,6% penyakit ganas pada pria. (Akers & Holden, 2020)

Insiden kanker penis meningkat seiring bertambahnya usia, mencapai puncaknya pada dekade keenam, namun terjadi pada pria yang lebih muda. Kanker penis umum terjadi di daerah dengan tingkat infeksi HPV yang tinggi, yang mungkin menjelaskan perbedaan kejadian di seluruh dunia. Sekitar sepertiga kasus berhubungan dengan karsinogenisitas terkait HPV. Kanker penis tidak berhubungan dengan HIV atau AIDS. (Dr. Eriawan Agung Nugroho, SpU, 2022)

### **c. Patofisiologi**

Kanker penis seringkali dimulai dengan lesi kecil, paling sering pada kelenjar atau kulup. Penampilan bisa sangat bervariasi. Beberapa muncul sebagai massa ekstraseluler berwarna abu-abu putih yang tumbuh dari kulit penis dan yang lainnya berupa massa datar, merah, dan mengalami ulserasi. Lesi ini tumbuh perlahan secara horizontal di sepanjang permukaan kulit penis dan seringkali menutupi seluruh kepala penis atau kulup sebelum menyerang batang dan batang penis. Tingkat pertumbuhan lesi ulseratif dan ektranodal serupa, meskipun lesi ulseratif tampaknya bermetastasis ke kelenjar getah bening (LN) lebih cepat. Limfatik penis mengalir ke glans dan batang penis dan mengalir pertama ke LN inguinalis superfisial, ke LN inguinalis profunda, kemudian ke LN iliaka eksterna di panggul. (Engelsgjerd & LaGrange, 2023)

### **d. Faktor Resiko**

Faktor risiko adalah segala sesuatu yang mempengaruhi peluang Anda terkena suatu penyakit, seperti kanker. Kanker yang berbeda memiliki risiko yang berbeda pula. Beberapa faktor risiko kanker, seperti merokok atau paparan sinar matahari, dapat diubah. Hal lain, seperti usia seseorang atau riwayat keluarga, tidak dapat diubah. Namun memiliki faktor risiko, atau bahkan banyak, bukan berarti Anda akan terkena penyakit tersebut. Di sisi lain, beberapa pria yang mengidap kanker penis tidak diketahui memiliki faktor risiko. Para ilmuwan telah menemukan faktor risiko tertentu yang membuat pria lebih mungkin terkena kanker penis. (American Cancer Society, 2018)

- 1) Infeksi virus papiloma manusia (HPV)
- 2) Tidak disunat
- 3) Fimosis dan smegma
- 4) Merokok
- 5) Pengobatan sinar UV untuk psoriasis
- 6) Usia
- 7) HIV/AIDS

#### e. Stadium Kanker

Stadium paling awal dari kanker penis adalah stadium 0, yang berarti kanker belum menyebar melampaui lapisan atas kulit. Tahapan selebihnya adalah dari I (1) hingga IV (4). Sistem penentuan stadium yang paling umum digunakan untuk kanker penis adalah sistem TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC), yang didasarkan pada 3 informasi penting:

- 1) Luasnya tumor utama (T): Seberapa jauh kanker telah berkembang ke penis, dan sudah mencapai jaringan atau organ di sekitarnya
- 2) Penyebaran ke kelenjar getah bening di dekatnya (N): Kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening di dekatnya (di daerah selangkangan dan panggul) dan berapa banyak yang terkena dampaknya.
- 3) Penyebaran (Metastasis) ke tempat yang jauh (M): kanker telah menyebar ke bagian tubuh yang jauh (Tempat penyebaran yang paling umum adalah kelenjar getah bening atau organ jauh seperti paru-paru, hati, atau tulang.) (American Cancer Society, 2018)

Angka atau huruf setelah T, N, dan M memberikan rincian lebih lanjut tentang masing-masing faktor tersebut. Angka yang lebih tinggi berarti kankernya sudah lebih parah. Setelah kategori (dan tingkatan) kanker T, N, dan M telah ditentukan, informasi ini digabungkan dalam proses yang disebut pengelompokan stadium untuk menentukan stadium keseluruhan. Kanker penis biasanya diberikan stadium klinis berdasarkan hasil pemeriksaan fisik, biopsi, dan tes pencitraan apa pun yang mungkin telah dilakukan. Jika pembedahan telah digunakan untuk memeriksa kelenjar getah bening di dekatnya untuk mencari kanker, stadium patologis (juga disebut stadium bedah) dapat ditentukan. Tahap patologis biasanya lebih akurat, dan digunakan pada tabel di bawah. (American Cancer Society, 2018)

**Tabel 2. 2 Stadium Kanker Penis**

AJCC Stage	Kelompok Stadium	Deskripsi Stadium
0 (0is or 0a)	Tis or Ta N0 M0	Disebut juga karsinoma in situ atau CIS. Tumornya hanya berada di lapisan atas kulit dan belum tumbuh lebih dalam (Tis atau Ta). Kanker belum menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (N0) atau ke bagian tubuh yang jauh (M0).
I	T1a N0 M0	Tumor telah tumbuh menjadi jaringan tepat di bawah lapisan atas kulit. Itu belum tumbuh ke pembuluh darah, pembuluh getah bening, atau saraf di dekatnya, dan tidak tingkat tinggi (tingkat 3) (T1a). Kanker belum menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (N0) atau ke bagian tubuh yang jauh (M0).
IIA	T1b N0 M0	Tumor telah tumbuh menjadi jaringan tepat di bawah lapisan atas kulit. Ini telah tumbuh ke pembuluh darah, pembuluh getah bening, atau saraf di dekatnya, dan/atau tingkat tinggi (tingkat 3) (T1b). Kanker belum menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (N0) atau ke bagian tubuh yang jauh (M0).
	T2 N0 M0	Kanker telah berkembang menjadi corpus spongiosum (ruang internal yang membentang di sepanjang bagian bawah dan masuk ke kepala penis). Kanker belum menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (N0) atau ke bagian tubuh yang jauh (M0).
IIB	T3 N0 M0	Kanker telah berkembang menjadi corpus cavernosum (salah satu dari 2 ruang internal yang membentang di sepanjang bagian atas batang penis). Kanker belum menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (N0) atau ke bagian tubuh yang jauh (M0).
IIIA	T1-T3 N1 M0	Tumor telah tumbuh menjadi jaringan di bawah lapisan atas kulit dan mungkin telah tumbuh menjadi corpus spongiosum dan/atau corpus cavernosum (T1 hingga T3). Kanker telah menyebar ke 1 atau 2 kelenjar getah bening inguinal (selangkangan) di dekatnya pada sisi tubuh yang sama (N1). Belum menyebar ke bagian tubuh yang jauh (M0).
IIIB	T1-T3 N2 M0	Tumor telah tumbuh menjadi jaringan di bawah lapisan atas kulit dan mungkin telah tumbuh menjadi corpus spongiosum dan/atau corpus cavernosum (T1 hingga T3). Kanker telah menyebar ke 3 atau lebih kelenjar getah bening inguinalis (selangkangan) di sisi tubuh yang sama, atau ke kelenjar getah bening inguinalis di kedua sisi tubuh (N2). Belum menyebar ke bagian tubuh yang jauh (M0).
IV	T4 Any N M0	Tumor telah tumbuh ke struktur di dekatnya seperti skrotum, prostat, atau tulang kemaluan (T4). Kanker mungkin telah menyebar atau belum ke kelenjar getah bening di dekatnya (N apa pun). Belum menyebar ke bagian tubuh yang jauh (M0).
	Any T N3 M0	Tumor mungkin tumbuh atau tidak tumbuh ke lapisan dalam penis atau struktur di dekatnya (T apa pun). Kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening di sekitar panggul, atau telah tumbuh di luar kelenjar getah bening dan masuk ke jaringan sekitarnya (N3). Kanker belum menyebar ke bagian tubuh yang jauh (M0).

AJCC Stage	Kelompok Stadium	Deskripsi Stadium
IV	Any T Any N M1	Tumor mungkin tumbuh atau tidak tumbuh ke lapisan dalam penis atau struktur di dekatnya (T apa pun). Kanker mungkin telah menyebar atau belum ke kelenjar getah bening di dekatnya (N apa pun). Kanker telah menyebar ke bagian tubuh yang jauh (M1).

Sumber: American Cancer Society, 2018

\* Kategori tambahan berikut tidak tercantum pada tabel di atas:

- TX: Tumor utama tidak dapat dinilai karena kurangnya informasi.
- T0: Tidak ada bukti adanya tumor primer. N kategori dijelaskan pada tabel di atas, kecuali:
- NX: Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai karena kurangnya informasi. (American Cancer Society, 2018)

#### f. Regimen Terapi

Pilihan pengobatan untuk kanker penis terutama didasarkan pada stadium (luasnya) dan tingkatan kanker, namun faktor lain juga bisa menjadi penting. Berikut adalah pilihan pengobatan paling umum berdasarkan stadium kanker.

##### 1) Tahap 0

Stadium 0 mencakup 2 jenis tumor: karsinoma in situ (CIS) dan karsinoma verukosa. Kedua tumor ini hanya terdapat pada lapisan atas kulit. Ada beberapa pilihan pengobatan yang berbeda. Penderita CIS yang hanya terdapat pada kulup seringkali dapat diobati dengan sunat. Jika tumor berada di kelenjar dan tidak mempengaruhi jaringan lain, tumor mungkin diobati dengan terapi lokal (ablasi laser, 5-FU topikal atau imiquimod, atau cryotherapy).

Pilihan lain mungkin mencakup beberapa jenis pembedahan, seperti glansektomi, pembedahan Mohs, atau eksisi lokal luas. Karsinoma verukosa seringkali dapat diobati dengan terapi laser, pembedahan Mohs, eksisi luas, atau cryotherapy. Penektomi parsial jarang diperlukan.

##### 2) Tahap I

Tumor ini tumbuh di bawah kulit penis tetapi tidak tumbuh ke lapisan yang lebih dalam. Pilihan pengobatan mungkin termasuk

sunat (untuk tumor yang terbatas pada kulup) atau pembedahan yang lebih luas (operasi Mohs, eksisi lebar, glansektomi, atau pengangkatan sebagian penis). Terapi radiasi atau ablasi laser dalam uji klinis juga bisa menjadi pilihan.

### 3) Tahap II

Kanker penis stadium II mencakup tumor yang telah tumbuh jauh ke dalam jaringan penis (seperti corpus spongiosum atau cavernosum) atau uretra, namun belum menyebar ke kelenjar getah bening di dekatnya. Kanker ini biasanya diobati dengan penektomi parsial atau total, dengan atau tanpa operasi pengangkatan kelenjar getah bening. Pendekatan yang kurang umum adalah menggunakan radiasi sebagai pengobatan pertama yang diikuti dengan pembedahan. Radiasi juga dapat digunakan sebagai pengobatan utama pada pria yang tidak dapat menjalani operasi karena masalah kesehatan lainnya. Beberapa dokter menyarankan untuk memeriksa kelenjar getah bening di selangkangan untuk mengetahui adanya kanker, meskipun tidak membesar. Hal ini dapat dilakukan dengan biopsi kelenjar getah bening sentinel atau dengan diseksi kelenjar getah bening yang lebih luas. Jika kelenjar getah bening menunjukkan penyebaran kanker, maka kanker tersebut sebenarnya bukan stadium II. Ini adalah tahap III atau IV (dan diperlakukan seperti itu).

### 4) Tahap III

Kanker penis stadium III telah mencapai kelenjar getah bening di sekitar selangkangan. Tumor utama mungkin telah tumbuh ke jaringan penis yang lebih dalam (corpus spongiosum atau corpus cavernosum) atau uretra, namun belum tumbuh ke struktur terdekat seperti kandung kemih atau prostat. Kanker stadium III diobati dengan penektomi parsial atau total. Dalam beberapa kasus, kemoterapi (kemo) atau kemo plus radiasi mungkin digunakan terlebih dahulu untuk mengecilkan tumor sehingga lebih mudah diangkat melalui pembedahan. Limfadenektomi inguinalis juga

diperlukan untuk mengangkat kelenjar getah bening di selangkangan. Terapi radiasi pada selangkangan juga dapat digunakan, baik setelah operasi atau sebagai pengganti operasi dalam beberapa kasus. Jika kelenjar getah bening sangat besar, kemo (dengan atau tanpa radiasi) juga dapat digunakan. Kanker ini sulit disembuhkan, jadi pria mungkin ingin mempertimbangkan untuk mengambil bagian dalam uji klinis pengobatan baru.

#### 5) Tahap IV

Kanker penis stadium IV mencakup berbagai kelompok kanker tingkat lanjut. Pada beberapa kanker stadium IV, tumor utama telah tumbuh ke jaringan di sekitarnya, seperti prostat, kandung kemih, skrotum, atau dinding perut (perut). Perawatan termasuk pembedahan, yang seringkali merupakan penektomi total. Jika tumor berada di skrotum atau bagian dinding perut, testis dan/atau skrotum mungkin juga perlu diangkat. Pembukaan baru dapat dibuat di perut atau perineum (ruang antara skrotum dan anus) untuk memungkinkan urin keluar dari tubuh. Jika tumor telah tumbuh ke prostat atau kandung kemih, tumor tersebut mungkin perlu diangkat juga. Kemo (terkadang dengan radiasi) dapat diberikan sebelum operasi untuk mengecilkan tumor dan membuatnya lebih mudah untuk diangkat. Kelenjar getah bening inguinalis (selangkangan) di kedua sisi juga akan diangkat. Area ini juga dapat diobati dengan radiasi setelah operasi (kecuali diberikan sebelum operasi). Stadium IV juga mencakup kanker yang telah menyebar lebih luas di kelenjar getah bening, seperti kanker di kelenjar getah bening selangkangan yang telah tumbuh melalui kelenjar getah bening dan ke jaringan di sekitarnya, atau kanker yang telah menyebar ke kelenjar getah bening di dalam panggul. Kanker ini diobati dengan pembedahan untuk mengangkat tumor utama di penis, seperti penektomi total. Kelenjar getah bening di kedua area selangkangan juga diangkat. Kelenjar getah bening di dalam panggul akan diangkat jika

dianggap mengandung penyebaran kanker (misalnya jika membesar). Setelah kelenjar getah bening diangkat, area tersebut mungkin akan diobati dengan radiasi untuk mencoba membunuh sel kanker yang mungkin tertinggal. Kemo mungkin juga menjadi bagian dari perawatan ini. Kanker penis yang telah menyebar ke organ dan jaringan jauh juga termasuk stadium IV. Kanker ini tidak dapat dihilangkan atau dimusnahkan sepenuhnya melalui pembedahan dan radiasi. Perawatan ditujukan untuk mengendalikan kanker dan mencegah atau menghilangkan gejala sebanyak mungkin. Pilihan untuk mengobati tumor penis biasanya mencakup eksisi lokal yang luas, penektomi, atau terapi radiasi. Pembedahan atau terapi radiasi (terkadang bersamaan dengan kemo) juga dapat dipertimbangkan untuk mengobati kelenjar getah bening di sekitarnya. Radiasi dapat digunakan untuk mengobati kanker yang telah menyebar ke tulang atau ke otak atau sumsum tulang belakang. Kemo sering kali digunakan untuk mengobati kanker yang telah menyebar ke area lain, seperti paru-paru atau hati. Kanker stadium IV sangat sulit disembuhkan, sehingga pria mungkin ingin mempertimbangkan untuk mengambil bagian dalam uji klinis pengobatan baru.

#### 6) Kekambuhan Kanker Penis

Pengobatan kanker yang muncul kembali setelah pengobatan (kanker kambuhan) bergantung pada di mana kanker tersebut muncul kembali (kambuh) dan pengobatan apa yang digunakan sebelumnya. Jika penektomi tidak dilakukan sebelumnya, kanker penis yang berulang dapat diobati dengan operasi pengangkatan sebagian atau seluruh penis. Terapi radiasi juga bisa menjadi pilihan. Pembedahan, terapi radiasi, dan/atau kemoterapi mungkin merupakan pilihan untuk beberapa jenis kanker yang kambuh di kelenjar getah bening. Kemo juga dapat membantu dalam mengobati kanker penis yang muncul kembali di bagian tubuh lain. Tumor ini mungkin sulit diobati, sehingga pria mungkin ingin

mempertimbangkan untuk mengambil bagian dalam uji klinis pengobatan yang lebih baru. (American Cancer Society, 2018)

## **2. Kanker Anus**

### **a. Definisi**

Kanker dubur umumnya jarang terjadi, namun beberapa kelompok berisiko tinggi memiliki prevalensi lebih tinggi. Penyakit ini biasanya disebabkan oleh human papillomavirus (HPV) dan dapat terjadi bersamaan dengan kanker terkait HPV lainnya pada pasien yang sama atau pada pasangan seksualnya. Kanker dubur berpotensi dapat dicegah, dan prakanker dapat dideteksi dan diobati di klinik. (Medford & Salit, 2015)

### **b. Epidemiologi**

Kanker anus adalah tumor langka yang hanya menyumbang 2,5% dari seluruh keganasan sistem pencernaan di Amerika Serikat. Menurut data dari program Pengawasan, Epidemiologi, dan Hasil Akhir (SEER) National Cancer Institute, kejadian penyakit ini di Amerika Serikat yaitu 8.200, dengan perkiraan 1.100 kematian pada tahun 2017. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun secara keseluruhan dari tahun 2007 sampai tahun 2013 sebesar 66,9%. Selain itu, berdasarkan data yang diperoleh dari tahun 2012 hingga 2014, sekitar 0,2% pria dan wanita akan didiagnosis menderita kanker dubur pada suatu saat dalam hidup mereka. Rasio pria/wanita sekitar 2:3,5. Kanker anus lebih sering terjadi pada pasien yang terinfeksi virus genital seperti HPV dan HIV. Selain itu, kejadiannya meningkat pada orang yang berganti-ganti pasangan seksual, orang yang melakukan seks anal, orang dengan infeksi kutil, atau orang dengan AIDS. (Babiker et al., 2023)

### **c. Patofisiologi**

Patofisiologi perkembangan kanker dubur diyakini terkait langsung dengan proses inflamasi kompleks akibat infeksi seperti HPV (khususnya serotipe 16 dan 18). Dalam penelitian di Skandinavia, serotipe 16 terdeteksi pada 73% spesimen kanker dubur, dan serotipe 16, 18, atau keduanya terdapat pada 84% spesimen. Perkembangan

proses inflamasi ini menandai berkembangnya neoplasia intraepitel anal (AIN), atau karsinoma sel skuamosa in situ (penyakit Bowen), yang merupakan suatu kondisi pra-ganas. Neoplasia intraepitel anal dapat dinilai dari I hingga III tergantung pada kelainan diferensiasi dan maturasi lapisan skuamosa, aktivitas mitosis, perubahan membran inti, dan kedalaman kelainan tersebut. AIN selanjutnya dapat berkembang menjadi karsinoma sel skuamosa invasif (SCC), dan ini terjadi pada 10% hingga 11% kasus. Pasien HIV-positif memiliki tingkat konversi yang lebih tinggi menjadi karsinoma sel skuamosa meskipun AIDS tidak bermanifestasi. Kebanyakan kanker dubur adalah kanker skuamosa atau kolidogenik dengan sedikit adenokarsinoma dan jarang melanoma. (Babiker et al., 2023)

**d. Faktor resiko**

Faktor risiko adalah segala sesuatu yang meningkatkan peluang Anda terkena penyakit seperti kanker. Kanker yang berbeda memiliki faktor risiko yang berbeda pula. Beberapa faktor risiko, seperti merokok atau pola makan, dapat diubah. Yang lainnya, seperti usia seseorang atau riwayat keluarga, tidak bisa. Beberapa faktor dapat mempengaruhi risiko kanker dubur. Namun memiliki satu faktor risiko, atau bahkan beberapa faktor risiko, bukan berarti Anda akan terkena kanker. Banyak orang yang memiliki faktor risiko tidak akan pernah terkena kanker dubur, sementara orang lain dengan penyakit ini mungkin hanya memiliki sedikit atau tidak ada faktor risiko yang diketahui. (American Cancer Society, 2020)

- 1) Infeksi HPV (human papillomavirus)
- 2) Kutil dubur
- 3) Menderita kanker tertentu lainnya
- 4) Infeksi HIV
- 5) Aktivitas seksual
- 6) Merokok
- 7) Imunitas rendah
- 8) Jenis kelamin dan ras/etnis

#### e. Stadium kanker

Sistem penentuan stadium yang paling sering digunakan untuk kanker dubur adalah sistem TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC), yang didasarkan pada 3 informasi penting:

- 1) Luasnya tumor utama (primer) (T): Berapa ukuran tumornya dan apakah sudah berkembang menjadi struktur atau organ di dekatnya.
- 2) Penyebaran ke kelenjar getah bening terdekat (N): Apakah kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening terdekat.
- 3) Penyebaran (metastasis) ke tempat yang jauh (M): Apakah kanker telah menyebar ke kelenjar getah bening yang jauh atau organ yang jauh seperti hati atau paru-paru.

Kanker dubur biasanya ditentukan stadiumnya berdasarkan hasil pemeriksaan fisik, biopsi, dan tes pencitraan. Ini disebut tahap klinis. Jika pembedahan dilakukan, tahap patologis (disebut juga tahap bedah) ditentukan dengan memeriksa jaringan yang diangkat selama operasi. Sistem yang dijelaskan di bawah ini adalah sistem penentuan stadium AJCC terbaru untuk kanker dubur, yang berlaku mulai Januari 2023. Sistem ini digunakan untuk tumor di saluran anus dan area perianal (juga disebut margin anus). (American Cancer Society, 2020)

Tabel 2. 3 Stadium Kanker Anus

AJCC Stage	Kelompok Stadium	Deskripsi Stadium
I	T1 N0 M0	Ukuran kanker tidak lebih dari 2 cm (sekitar 4/5 inci) (T1). Belum menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (N0) atau ke bagian tubuh yang jauh (M0).
IIA	T2 N0 M0	Ukuran kanker lebih dari 2 cm (sekitar 4/5 inci) tetapi lebarnya tidak lebih dari 5 cm (sekitar 2 inci) (T2). Kanker belum menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (N0) atau ke bagian tubuh yang jauh (M0).
IIB	T1-T2 N0 M0	Ukuran kanker tidak lebih dari 5 cm (sekitar 2 inci) (T1 atau T2) DAN telah menyebar ke kelenjar getah bening dekat rektum (N1) tetapi belum menyebar ke bagian tubuh yang jauh (M0).
III	T3 N0 M0	Kanker ini berukuran lebih besar dari 5 cm (sekitar 2 inci) (T3). Belum menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (N0) atau ke bagian tubuh yang jauh (M0).
	T3 N1 M0	Kanker ini berukuran lebih dari 5 cm (sekitar 2 inci) (T3) DAN telah menyebar ke kelenjar getah bening di dekat rektum (N1) tetapi belum menyebar ke bagian tubuh yang jauh (M0).

AJCC Stage	Kelompok Stadium	Deskripsi Stadium
IIIB	T4 N0 M0	Kanker ini berukuran berapa pun dan berkembang ke organ di dekatnya, seperti vagina, uretra (saluran yang mengalirkan urin keluar dari kandung kemih), kelenjar prostat, atau kandung kemih (T4). Belum menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (N0) atau ke bagian tubuh yang jauh (M0).
IIIC	T4 N1 M0	Kanker ini berukuran berapa pun dan berkembang ke organ di dekatnya, seperti vagina, uretra (saluran yang mengalirkan urin keluar dari kandung kemih), kelenjar prostat, atau kandung kemih (T4) DAN telah menyebar ke kelenjar getah bening di dekat rektum (N1) tetapi tidak ke bagian tubuh yang jauh (M0).
IV	Any T Any N M1	Kanker bisa berukuran berapa pun dan mungkin telah tumbuh ke organ terdekat (T apa pun) atau tidak. Ini mungkin atau mungkin belum menyebar ke kelenjar getah bening di dekatnya (N apa pun). Telah menyebar ke organ yang jauh, seperti hati atau paru-paru (M1).

Sumber: American Cancer Society, 2020

\*Kategori tambahan berikut tidak tercantum pada tabel di atas:

- TX: Tumor utama tidak dapat dinilai karena kurangnya informasi.
- T0: Tidak ada bukti adanya tumor primer.
- NX: Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai karena kurangnya informasi. (American Cancer Society, 2020)

#### f. Regimen terapi

Jenis pengobatan yang akan direkomendasikan oleh tim perawatan kanker Anda bergantung pada jenis kanker dubur, lokasinya, dan seberapa jauh penyebarannya (stadium). Tumor perianal (sebelumnya disebut kanker tepi anus) terkadang ditangani secara berbeda dari kanker saluran anus.

##### 1) Tahapan I dan II

Kanker ini telah tumbuh ke dalam dinding anus namun belum berkembang ke organ di dekatnya. Seringkali mereka belum menyebar ke kelenjar getah bening di dekatnya.

Pembedahan (reseksi lokal) mungkin digunakan untuk mengangkat beberapa tumor kecil (biasanya kurang dari 2 sentimeter atau 1 inci) yang tidak melibatkan otot sfingter. Dalam beberapa kasus, tindakan ini dapat diikuti dengan terapi kemo dan radiasi.

Pengobatan standar untuk kanker anus yang tidak dapat diangkat tanpa merusak sfingter ani adalah terapi radiasi sinar eksternal (EBRT) yang dikombinasikan dengan kemo (disebut kemoradiasi). Dalam kemoradiasi, 2 perawatan diberikan dalam jangka waktu yang sama. Kemo biasanya 5-FU dengan mitomisin. Kombinasi kemoterapi ini biasanya diberikan pada minggu pertama dan sekitar minggu kelima pengobatan. EBRT diberikan setiap hari, Senin sampai Jumat, selama 5 sampai 7 minggu.

Jika kanker belum hilang sepenuhnya setelah kemoradiasi dilakukan, pengobatan lebih lanjut mungkin diperlukan. Namun penting untuk diketahui bahwa mungkin diperlukan waktu berbulan-bulan untuk melihat efek penuh dari kemoradiasi. Oleh karena itu, penting untuk melanjutkan janji temu lanjutan dengan dokter Anda untuk memantau kanker melalui pemeriksaan colok dubur dan anoskopi. Dokter Anda mungkin mengamati sisa kanker hingga 6 bulan. Ini mungkin terus menyusut dan bahkan hilang tanpa pengobatan lebih lanjut.

Pada usia 6 bulan, jika kanker masih ditemukan, seringkali diperlukan pengobatan lebih lanjut. Seringkali, operasi yang disebut reseksi abdominoperineal (APR) mungkin direkomendasikan. Dalam kasus tertentu, hanya reseksi lokal yang mungkin diperlukan.

## 2) Tahapan IIIA, IIIB, dan IIIC

Kanker ini telah tumbuh ke organ terdekat atau menyebar ke kelenjar getah bening di dekatnya, namun belum menyebar ke bagian tubuh yang jauh. Dalam kebanyakan kasus, pengobatan pertama adalah terapi radiasi yang dikombinasikan dengan kemo (kemoradiasi). Dalam kemoradiasi, kedua pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang sama. Kemo biasanya 5-FU dengan mitomisin. Kombinasi kemoterapi ini biasanya diberikan pada minggu pertama dan kemudian sekitar minggu kelima pengobatan. Radiasi diberikan setiap hari, Senin sampai Jumat, selama 5 sampai

7 minggu. Jika masih ada kanker yang tersisa setelah kemoradiasi, hal ini mungkin akan diawasi secara ketat hingga 6 bulan karena diperlukan waktu berbulan-bulan untuk melihat efek pengobatan sepenuhnya. Jika pengobatan lebih lanjut diperlukan karena semua kanker belum hilang dalam 6 bulan, pembedahan yang disebut reseksi abdominoperineal (APR) mungkin paling sering direkomendasikan. Jika kanker telah menyebar atau masih ada di kelenjar getah bening di dekatnya, kanker tersebut dapat diangkat melalui pembedahan atau diobati dengan terapi radiasi.

### 3) Tahap IV

Pada tahap ini, kanker telah menyebar ke organ jauh. Paling sering, kanker dubur pertama kali menyebar ke hati, namun bisa juga menyebar ke tempat lain seperti paru-paru, tulang, dan kelenjar getah bening yang jauh. Pengobatan sangat kecil kemungkinannya untuk menyembuhkan kanker ini. Sebaliknya, pengobatan ditujukan untuk mengendalikan penyakit selama mungkin dan menghilangkan gejala sebanyak mungkin. Kemoterapi, terkadang bersamaan dengan radiasi, biasanya merupakan pengobatan standar. Radiasi mungkin digunakan sendiri untuk kanker yang telah menyebar ke tulang, otak, atau sumsum tulang belakang. Mungkin juga digunakan untuk kanker yang telah menyebar ke kelenjar getah bening yang jauh. Untuk beberapa kanker dubur stadium lanjut yang berkembang akibat kemoterapi, imunoterapi mungkin bisa menjadi pilihan. Karena kanker ini sulit diobati, Anda mungkin juga ingin mempertimbangkan untuk mengambil bagian dalam uji klinis pengobatan baru.

### 4) Kekambuhan Kanker Anus

Kanker disebut kambuhan bila muncul kembali setelah pengobatan. Kekambuhan dapat terjadi secara lokal (di dalam atau di dekat tempat permulaannya) atau jauh (menyebarkan ke organ seperti paru-paru atau hati). Jika kanker kembali muncul di anus

atau kelenjar getah bening di dekatnya setelah pengobatan, pengobatan tergantung pada pengobatan yang Anda jalani pertama kali. Misalnya, jika Anda menjalani operasi sendirian, Anda mungkin mendapatkan terapi radiasi dan kemo (kemoradiasi). Jika Anda pertama kali menjalani kemoradiasi, Anda mungkin akan diobati dengan pembedahan dan/atau kemo. Mengobati kanker dubur yang berulang seringkali memerlukan pembedahan yang disebut reseksi abdominoperineal (APR). Bagi sebagian orang, kanker akan muncul kembali di tempat atau organ tubuh yang jauh. Situs yang paling umum adalah hati dan paru-paru. Perawatan utama untuk ini biasanya adalah kemo. Kemo mungkin tidak menyembuhkan kanker, namun seringkali dapat membantu mengendalikannya dan mengurangi gejala yang ditimbulkannya. Dalam kasus lain, pembedahan atau terapi radiasi mungkin merupakan pilihan untuk membantu mengobati kanker ini. Namun seperti halnya kemoterapi, kemoterapi tidak mungkin menyembuhkan kanker ini, jadi pastikan Anda memahami tujuan dari setiap perawatan yang ditawarkan. Uji klinis pengobatan baru mungkin juga berguna bagi penderita kanker dubur berulang.

5) Mengobati pasien yang terinfeksi HIV

Kebanyakan orang dengan infeksi HIV dapat diberikan pengobatan yang sama seperti orang lain yang menderita kanker dubur, dan mereka dapat memperoleh hasil yang baik. Orang dengan penyakit HIV stadium lanjut dan sistem kekebalan tubuh lemah mungkin memerlukan kemoterapi yang tidak terlalu intensif.

6) Melanoma Anus

Melanoma tidak memberikan respons yang baik terhadap kemoterapi atau radiasi, jadi pembedahan untuk mengangkat kanker adalah pengobatan utama jika memungkinkan. Melanoma dubur tahap awal diobati dengan pembedahan untuk mengangkat tumor dan jaringan normal di sekitarnya (eksisi lokal). Jika tumornya besar atau telah tumbuh ke jaringan yang lebih dalam

(seperti otot sfingter), operasi yang lebih besar mungkin diperlukan, seperti reseksi abdominoperineal (APR). Jika melanoma telah menyebar ke organ lain, penanganannya sama seperti melanoma kulit yang telah menyebar, seringkali dengan imunoterapi atau obat terapi yang ditargetkan. (American Cancer Society, 2020)

### **3. Farmakoekonomi**

#### **a. Definisi**

Farmakoekonomi adalah cabang ekonomi kesehatan yang berfokus pada evaluasi biaya dan manfaat intervensi tertentu dibandingkan dengan alternatif serupa. Jenis analisis ini penting untuk memaksimalkan nilai bagi pasien, pembayar layanan kesehatan, dan masyarakat dalam menghadapi sumber daya yang semakin langka. (Tonin et al., 2021)

Farmakoekonomi didefinisikan sebagai deskripsi dan analisis biaya perawatan medis terhadap sistem layanan kesehatan dan masyarakat. Penelitian farmakoekonomi melibatkan penentuan, pengukuran, dan perbandingan biaya dan manfaat produk dan layanan farmasi. Analisis farmakoekonomi tidak terbatas pada pengukuran moneter atau klinis. Analisis ini juga dapat memanfaatkan sejumlah faktor yang mengungkap biaya alternatif dari sudut pandang pasien. Faktor-faktor ini termasuk menyelamatkan nyawa, menghindari penyakit, menghindari operasi, serta kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan. (Tjandrawinata, 2016)

#### **b. Metode Analisa Farmakoekonomi**

Setidaknya ada empat varian farmakoekonomi utama yang umum digunakan dalam studi farmakoekonomi. Untuk meningkatkan kompleksitasnya, diantaranya adalah: analisis minimalisasi biaya (*cost-minimization*); analisis biaya-manfaat (*cost-benefit*); analisis efektivitas biaya (*cost-effectiveness*), dan analisis utilitas biaya (*cost-utility*).

1) Analisis minimalisasi biaya (*cost-minimization*)

Analisis minimalisasi biaya membandingkan biaya dari dua intervensi serupa untuk menentukan mana yang lebih murah. Namun, analisis minimalisasi biaya bermasalah karena sering kali membandingkan dua intervensi yang tampak serupa namun sebenarnya tidak. Misalnya, dua penghambat VEGF yang dimaksudkan untuk mengobati AMD neovaskular mungkin memiliki hasil visual yang serupa. Namun dampak negatif yang ditimbulkan oleh setiap kejadian bisa sangat berbeda-beda, begitu pula dengan kejadian itu sendiri. Jadi, meski sekilas tampak mirip, keduanya tidak bisa dibandingkan. Metode analisis ini jarang digunakan. (Brown & Brown, 2016)

Penerapan analisis minimalisasi biaya dapat mencakup membandingkan obat generik dengan obat bermerek atau membandingkan obat yang digunakan di lingkungan berbeda (misalnya, rawat inap vs rawat jalan). Analisis jenis ini mempunyai penerapan (*applicability*) yang terbatas karena hanya ada beberapa kasus yang kinerjanya benar-benar setara. Kelebihan analisis minimalisasi biaya ini adalah yang paling sederhana dibandingkan dengan semua analisis farmakoekonomi lainnya. Kekurangan Analisis minimalisasi biaya semua hasil pengobatan harus setara, yang seringkali sulit dicapai. (Tjandrawinata, 2016)

2) Analisis manfaat biaya (*cost-benefit*)

Analisis manfaat biaya adalah analisis perbandingan dua atau lebih produk atau layanan farmasi dengan manfaat (hasil pengobatan) dalam nilai moneter. Tujuan analisis biaya-manfaat adalah untuk mencapai laba atas investasi tertinggi. Hasil analisis jenis ini dinyatakan sebagai manfaat bersih (*net benefit*), yang mengurangi biaya dari manfaat; tingkat internal pengembalian (*internal rate of return*), yang mengurangi biaya dari manfaat dan membagi hasilnya dengan biaya, atau rasio manfaat-biaya. Analisis manfaat-biaya berguna dalam membuat keputusan mengenai

alokasi sumber daya untuk berbagai pilihan pengobatan atau program. Secara umum rasio manfaat-biaya dihitung dengan menggunakan rumus berikut:

$$\text{Rasio manfaat biaya} = \frac{\text{Manfaat (dalam nilai moneter)}}{\text{Biaya (dalam nilai moneter)}}$$

Jika rasio > 1, manfaat melebihi biaya dan produk atau jasa tersebut bermanfaat, jika rasio = 1, manfaat sama dengan biaya, jika rasio < 1, biaya lebih besar dibanding manfaat, dianggap tidak bermanfaat.

Keuntungan analisis manfaat biaya dapat digunakan untuk membandingkan dua program pengobatan yang tidak berkaitan namun memiliki hasil keuangan yang berbeda. Setiap program dievaluasi secara terpisah berdasarkan rasio manfaat-biayanya. Kerugian dari analisis manfaat biaya yaitu setiap analisis perlu menempatkan nilai moneter/uang, metode ini bisa sangat sulit diterapkan, terutama dalam kasus dimana kita perlu memberikan nilai uang pada manfaat yang dirasakan manusia, atau bahkan pada kehidupan itu sendiri. (Tjandrawinata, 2016)

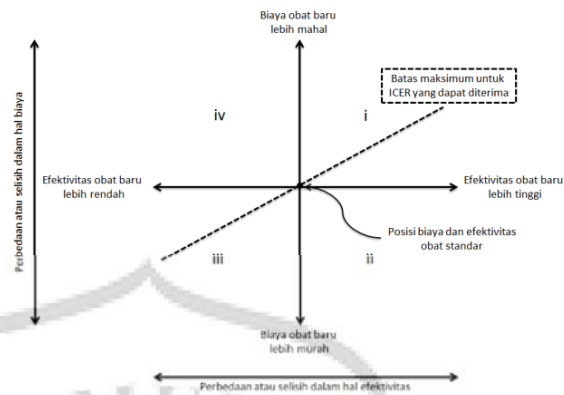
### 3) Analisis efektivitas biaya (*cost-effectiveness*)

Jenis analisis ini mengukur hasil perbaikan kesehatan dalam unit kesehatan alami. Hasil dinyatakan sebagai biaya per unit perbaikan, seperti biaya per % penurunan LDL, biaya per mmHg penurunan tekanan darah, biaya per nyawa yang diselamatkan, dll. Efektivitas biaya dapat didefinisikan sebagai memiliki:

- a) Biaya yang lebih rendah dan setidaknya sama efektifnya, atau
- b) Biaya yang lebih tinggi namun manfaat yang lebih tinggi sehingga layak adanya biaya tambahan, atau
- c) Biaya yang lebih rendah dan manfaat yang lebih rendah, namun manfaat tambahan tidak layak adanya biaya tambahan.

Keuntungan dari analisis efektivitas biaya dari jenis analisis farmakoekonomi adalah kemampuan untuk membandingkan pengobatan alternatif dan menentukan investasi terbaik jika manfaatnya tidak dapat dikurangi ke dalam nilai moneter. Kerugian dari analisis efektivitas biaya adalah agar dapat

dibandingkan dengan analisis ini, pengobatan farmasi harus memiliki hasil yang serupa. (Tjandrawinata, 2016)



Gambar 2.1 Cost effectiveness plane

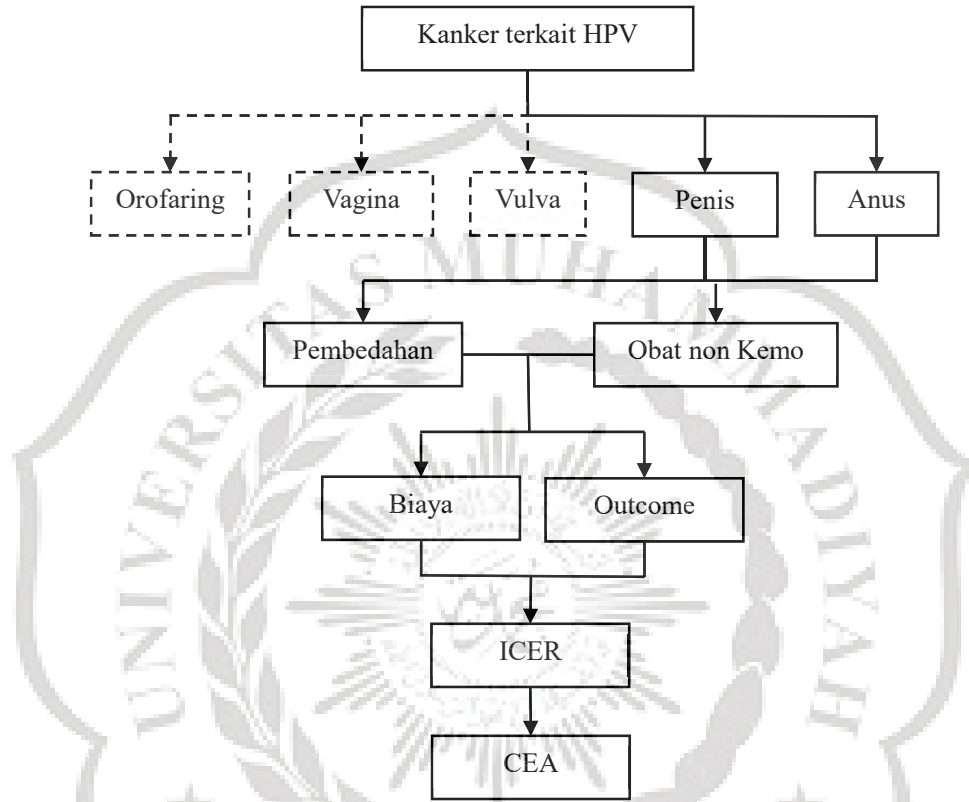
#### 4) Analisis utilitas biaya (*cost-utility*)

Analisis utilitas biaya adalah bentuk analisis farmakoekonomi yang paling canggih. Hal ini mengintegrasikan intervensi kualitas hidup dan/atau lama hidup yang diperoleh dari sumber daya yang dikeluarkan. Peningkatan umur panjang yang disebabkan oleh suatu intervensi umumnya dapat dipastikan dari data berbasis bukti. Pengukuran kualitas hidup yang terstandarisasi lebih sulit. (Brown & Brown, 2016)

Analisis utilitas biaya, yang merupakan perluasan dari analisis efektivitas biaya, adalah metode penyesuaian berdasarkan kualitas hasil. Unit yang paling umum digunakan untuk melakukan analisis biaya-utilitas adalah *quality-adjusted-life-years (QALY)*, yang menggabungkan kualitas dan kuantitas hidup. Hasil disesuaikan kualitasnya dengan menggunakan nilai utilitas. Dalam hal ini, utilitas mewakili preferensi yang dinyatakan untuk masalah kesehatan tertentu. Nilai utilitasnya berkisar antara 0 sampai 1 QALY, dimana 0 melambangkan kematian dan 1 melambangkan kesehatan sempurna. Jika kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan berkurang karena penyakit atau pengobatan, satu tahun hidup dengan kondisi ini kurang dari 1 QALY. Unit ini membantu membandingkan angka kesakitan dan kematian. Contoh nilai utilitas kondisi kesehatan antara lain: hidup dengan gagal jantung

berat, dengan nilai utilitas 0,25; hidup dengan gejala pascamenopause, dengan nilai utilitas 0,80; hidup dengan rheumatoid arthritis, dengan nilai utilitas 0,50; dan sebagainya. (Tjandrawinata, 2016)

### C. Kerangka Konsep



**Gambar 2.2 Kerangka Konsep**

Keterangan:

———— = Yang diteliti

- - - - - = Yang tidak diteliti

### D. Hipotesis

#### 1. Kanker penis

$H_0$  : Tidak ada perbedaan cost effectiveness regimen terapi kanker penis

$H_1$  : Terdapat perbedaan cost effectiveness regimen terapi kanker penis

#### 2. Kanker anus

$H_0$  : Tidak ada perbedaan cost effectiveness regimen terapi kanker anus

$H_1$  : Terdapat perbedaan cost effectiveness regimen terapi kanker anus