

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Penelitian Terdahulu

Beberapa penelitian serupa yang pernah dilakukan berdasarkan hasil baik dari persamaan ataupun perbedaan dengan penelitian yang tercantum di dalam tabel.

Tabel 2. 1 Penelitian Terdahulu

Judul Penelitian	Tujuan Penelitian	Hasil Penelitian	Persamaan dan Perbedaan
Estimasi Biaya Pengobatan Langsung Kanker di Indonesia: Estimasi <i>Direct Medical Cost</i> (DMC) (Yuni Andriani <i>et al.</i> , 2019)	Memberikan gambaran estimasi total biaya pengobatan langsung untuk penderita kanker yang ditanggung pemerintah melalui program BPJS.	Total biaya pengobatan langsung 14 jenis kanker di Indonesia berdasarkan data klaim BPJS secara keseluruhan pada tahun 2018 adalah sebesar Rp1.4 miliar. Jenis kanker dengan beban biaya tertinggi yakni kanker serviks sebesar Rp393 juta (27.03%), kanker kolorektal Rp335 juta (23.07%), dan kanker ovarium Rp168 juta (11.57%).	<ul style="list-style-type: none"> • Persamaan - Rancangan penelitian <i>cross sectional</i> - Penelitian deskriptif kuantitatif • Perbedaan - Subjek penelitian hanya pasien kanker penis dan pasien kanker anus. - Mengestimasi biaya dari 2 perspektif (<i>provider</i> dan pasien).
<i>Health Care Costs of Anal Cancer in a Commercially Insured Population in the United States</i> (Chi Fang W. <i>et al.</i> ,	Untuk memperkirakan biaya perawatan kesehatan langsung rata-rata per pasien selama	Rata-rata biaya total yang di keluarkan per pasien selama 2 tahun pertama sebesar \$127.531. Biaya tertinggi terjadi dalam	<ul style="list-style-type: none"> • Persamaan - Rancangan penelitian <i>cross sectional</i> • Perbedaan

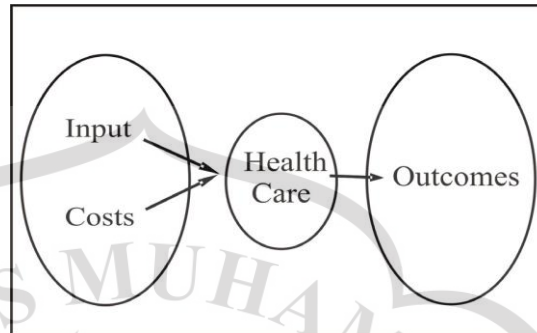
2018)	2 tahun yang 6 bulan pertama terkait dengan setelah diagnosis, kanker anus pada dengan rata-rata biaya populasi yang per bulan per pasien diasuransikan (PPPM) sekitar secara komersial \$12.846. Setelah 6 di Amerika bulan pertama, biaya Serikat. pengobatan menurun secara signifikan selama 18 bulan berikutnya, dengan rata-rata PPPM sebesar \$3.717	- Mengestimasi kan biaya dari 2 perspektif (<i>provider</i> dan pasien). - Penelitian di lakukan di RSUP Dr. Kariadi, Indonesia.	
<i>Mean Treatment Cost of Incident Cases of Penile Cancer for Privately Insured Patients in The United States</i> (David R. Lairson, <i>et al.</i> , 2019)	Memperkirakan biaya jangka pendek untuk mengobati kanker penis yang baru terdiagnosis dan korelasi biaya pengobatan kanker penis di Amerika Serikat.	Rata-rata biaya pengobatan kanker penis per pasien di Amerika Serikat sekitar \$76.000 dalam 2 tahun setelah terdiagnosis. Biaya mencapai puncaknya pada bulan ke 1 sebesar \$10.202 dan berangsur turun hingga menjadi \$4.295 pada bulan ke 7. Setelahnya biaya bulanan untuk pengobatan stabil diangka \$2.700 – \$4.200.	<ul style="list-style-type: none"> • Persamaan - Rancangan penelitian <i>cross sectional</i> • Perbedaan - Mengestimasi kan biaya dari 2 perspektif (<i>provider</i> dan pasien). - Penelitian di lakukan di RSUP Dr. Kariadi, Indonesia.

B. Landasan Teori

1. Farmakoekonomi

Farmakoekonomi adalah implementasi dari prinsip dan metodologi ekonomi kesehatan yang memiliki tujuan untuk mengevaluasi manajemen kesehatan dari berbagai sudut pandang, baik pasien, tenaga kesehatan maupun penyedia layanan (Gattani, 2009). Farmakoekonomi dapat

diimplementasikan dalam skala mikro ataupun skala makro. Sederhananya, evaluasi ekonomi kesehatan adalah analisis dua dimensi dari beberapa tindakan pengobatan, dilihat dari aspek biaya dan aspek kesehatan yang menjadi konsekuensi dari penggunaan tindakan pengobatan tersebut (Setiawan, 2017).



Gambar 2. 1 Isu dalam Evaluasi Farmakoekonomi (Gattani *et al.*, 2009)

Semua evaluasi ekonomi memiliki struktur umum yang melibatkan pengukuran masukan (biaya) secara terperinci dan mengukur hasil. Masalah umum dalam evaluasi farmakoekonomi adalah :

1) Perspektif

Perspektif adalah titik kunci yang harus dipertimbangkan untuk evaluasi ekonomi apapun. Berikut ini adalah mandatori dari sudut pandang mana evaluasi harus dipertimbangkan, dari perspektif layanan kesehatan (melibatkan biaya langsung) atau perspektif masyarakat (melibatkan biaya tidak langsung.). Umumnya perspektif masyarakat dipertimbangkan, namun pengelola kesehatan menghadapi masalah konsensus anggaran rendah mengenai perspektif layanan kesehatan. Perspektif kesehatan jauh lebih mahal dan memiliki keuntungan terbatas dibandingkan perspektif masyarakat yang bermanfaat untuk meningkatkan kemampuan kerja para pekerja karena dapat mengurangi jam kerja.

2) *Cost*/Biaya

Biaya yang diperlukan dalam evaluasi Farmakoekonomi dapat dibagi ke dalam biaya keuangan (biaya wajib) dan biaya ekonomi (sumber yang tidak mendapat pembayaran wajib) biaya

peluang adalah keuntungan terdahulu saat memilih satu alternatif dan terapi alternatif terbaik berikutnya. Beberapa biaya dapat diukur ketika menimbang biaya penemuan apapun. Biaya ini mungkin, dapat *direct* seperti layanan kesehatan (termasuk biaya staf, biaya modal, dan biaya akuisisi obat) dan *indirect* : biaya yang dialami pasien atau manifestasi akibat sakit.

3) *Outcome*/Luaran

Komponen dasar dari studi farmakoekonomi adalah hasil atau luaran. Apa efek terapi obat alternatif terhadap perkembangan penyakit, kelangsungan hidup, kualitas hidup. Dalam menilai hasil, perlu memperhitungkan hasil positif dan negatif. Hasil positif adalah ukuran efikasi obat. Hasil negatif meliputi efek samping, kegagalan pengobatan, dan perkembangan resistensi obat.

2. Kanker Penis

a. Definisi

Kanker Penis merupakan kanker dengan sel skuamosa agresif pada kulit kelenjar atau lapisan di dalam bagian kulit khitan yang ditandai dengan pertumbuhan invasif dan penyebaran metastatis awal ke kelenjar getah bening (Hakenberg *et al.*, 2018). Kanker penis juga menjadi kasus kanker yang langka dan hanya terjadi pada pria dengan usia 50 – 70 tahun. Meskipun penyakit ini dapat diobati pada tahap awal, namun terapi yang diberikan seringkali menimbulkan konsekuensi fisik dan psikologis yang signifikan. Ketakutan dan rasa malu menjadi stigma sosial yang menyebabkan keterlambatan pengobatan hingga 1 tahun pada 15-50% pasien (Misra *et al.*, 2004)

b. Epidemiologi

Kanker penis merupakan neoplasma langka yang mewakili kurang dari 1% dari seluruh kejadian kanker di AS dan Eropa, namun merupakan bahaya kesehatan masyarakat yang signifikan terjadi di negara berkembang. Jumlah kasus kanker penis secara global diperkirakan mencapai 26.000 kasus per tahun (Christodoulidou *et al.*, 2015). Angka kejadiannya jauh lebih tinggi di beberapa wilayah Asia,

Afrika, dan Amerika Selatan dibandingkan dengan Eropa Barat dan Amerika Utara. Di India kanker penis menjadi penyakit ganas yang menyumbang 11,6% pada pria (Akers & Holden, 2020).

Kasus kanker penis akan semakin meningkat seiring bertambahnya usia hingga mencapai puncaknya pada dekade ke-6. Selain itu, bagi negara-negara yang mengalami kesenjangan ekonomi atau memiliki tingkat sunat yang rendah seperti Brazil, India, dan negara-negara di Afrika memiliki insiden tertinggi yang dilaporkan memiliki tingkat neoplasma ganas sebesar 6% (Misra *et al.*, 2004).

c. Patofisiologi

Dari total kejadian kanker penis, 95% merupakan karsinoma sel skuamosa sekitar setengahnya berasal dari epitel non keratin pada kelenjar atau lapisan dalam preputium (Hakenberg *et al.*, 2018). Kejadian lain seperti melanoma, dan sarcoma atau metastatis sangat jarang terjadi pada penis. Pada karsinoma sel skuamosa penis, terdapat berbagai sub tipe histologis yang dibedakan berdasarkan klasifikasi dari *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC). Dimana sub tipe ini dibedakan dalam hal karakteristik genetik histologis dan molekuler, patogenesis, dan prognosisnya.

Terdapat dua jalur patogen yang berbeda yang terlibat dalam perkembangan kanker penis. Dimana sepertiga dari kasus ini dikaitkan dengan infeksi *Human Papillomavirus* (HPV). Kanker penis terkait dengan HPV dapat dibedakan dari jenis yang tidak terkait HPV melalui rantai polimerase (PCR) atau imunohistokimia (Hakenberg *et al.*, 2018).

Jalur patogenik kedua adalah peradangan kronis yang biasanya berkaitan dengan lichen sclerosus atau peradangan kronis pada kulup yang terkait dengan fusi. Penampilannya bisa sangat bervariasi serta pada beberapa kejadian dapat muncul massa eksofitik dengan warna putih abu-abu yang tumbuh dari kulit penis serta untuk yang lainnya dapat berbentuk massa datar, berwarna kemerahan, dan mengalami ulserasi. Lesi yang tumbuh perlahan menuju permukaan kulit penis

dan seringkali menutupi bagian kulup sebelum menuju ke dalam korpora dan batang penis. (Engelsgjerd & LaGrange, 2022).

Tabel 2.2 Klasifikasi WHO untuk Kanker Penis mengenai frekuensi relatif dan rata-rata mortalitas spesifik kanker

Karsinoma Sel Skuamosa	Relatif Spesifik Tumor	Frekuensi Kematian
Tidak Terkait dengan HPV		
Karsinoma sel skuamosa, jenis yang umum	70-75%	30%
Karsinoma pseudohiperplastik	-	0%
Karsinoma pseudoglandular	-	>50%
Karsinoma verrucous	2-3%	rendah
Karsinoma cuniculatum	-	rendah
Karsinoma papiler, NOS	5-8%	rendah
Karsinoma adenoskuamosa	Langka	rendah
Karsinoma sarkomatoid	1-4%	75%
Terkait HPV		
Karsinoma basaloid	5-10%	>50%
Karsinoma basaloid papiler	Langka	-
Karsinoma berkulit	5-10%	rendah
Karsinoma basaloid berkulit	-	30%
Karsinoma sel bening	-	20%
Karsinoma mirip limfoepiteloma	-	Tidak diketahui

Sumber : Hakenberg, *et al.*, 2018

d. Faktor Risiko

Sementara keganasan kanker penis invasif diketahui sebagian besar umunya menimpa pria di usia 60 tahun. Banyak faktor risiko yang telah terbukti meningkatkan risiko terkena kanker penis, berikut faktor resiko kanker penis secara rinci (Douglawi & Masterson, 2017)

1) Tidak melakukan sunat

Tidak melakukan sunat merupakan salah satu faktor risiko dari munculnya kanker penis. Dimana faktanya, sunat dapat memberikan perlindungan yang hampir mutlak terhadap penyakit ini ketika dilakukan pada periode neonatal. Diagnosis kanker

penis pada orang dewasa yang telah disunat saat masih bayi sangat jarang terjadi.

2) Fimosis dan Kebersihan yang buruk

Fimosis merupakan ketidakmampuan patologis untuk menarik kulup dan dapat ditemukan pada 25-75% pasien kanker penis dengan OR kisaran yang cukup kuat yaitu 4,9 – 37,2. Kondisi ini dapat menyebabkan kebersihan yang buruk dan akumulasi smegma dibawah kulit preputium yang secara historis dianggap terlibat dalam karsinogenesis kanker penis.

3) Sklerosis lumut dan Kondisi peradangan

Kondisi peradangan kronis merupakan mekanisme terjadinya karsinogenesis pada beberapa jenis keganasan kanker penis. Lichen sclerosus, kondisi peradangan kronis, serta varian progresif yang dikenal dengan nama *Balanitis Xerotica Obliterans* (BXO), dimana terlibat juga dalam perkembangan kanker penis. Beberapa literatur menunjukkan bahwa 28-50% pasien kanker penis memiliki riwayat BXO dan memperkirakan risiko 2-15% untuk mengembangkan karsinoma sel skuamosa penis.

4) Obesitas

Obesitas merupakan faktor risiko yang secara umum dapat meningkatkan perkembangan dari kasus kanker penis dengan pelaporan sebesar 3,6% dari semua kasus kejadian kanker penis.

5) Faktor Sosial : Status sosial ekonomi dan status pernikahan

Kesenjangan sosial ekonomi diakitkan dengan peningkatan insiden kanker secara umum. Sebuah studi berbasis populasi dari Swedia melaporkan peningkatan risiko kanker penis invasif terjadi kepada mereka yang berpendapatan rendah dan tingkat pendidikan yang rendah. Hal ini dikarenakan rendahnya kesadaran tentang penyakit kanker penis dan penundaan untuk mencari pengobatan selama 6 – 12 bulan karena merasa malu dengan kondisinya. Selain itu, pria yang tidak menikah memiliki

peningkatan risiko penyakit stadium lanjut lokal 1,5 kali lipat dan peningkatan 1,3 kali lipat pada mortalitas secara keseluruhan.

6) Lesi premalignan dan gangguan kekebalan tubuh.

Lesi premalignan merupakan entitas jinak yang diperkirakan memiliki potensi untuk berubah menjadi ganas. Beberapa lesi merupakan lesi sekunder akibat inflamasi kronis seperti lichen sclerosis dan leukoplakia, ada juga yang terkait dengan infeksi HPV seperti kondilomata raksasa, tanduk kulit, penyakit bowen, dan eritroplasia queyrat. Selain itu sistem kekebalan tubuh juga memiliki pengaruh yang signifikan terhadap penularan HPV yang dapat mempengaruhi beberapa lesi prakanker.

7) Merokok dan ganja

Menurut Hellberg *et al.* merokok merupakan faktor risiko independen setelah disesuaikan dengan faktor perancu. Merokok juga diimplikasikan sebagai faktor risiko berbagai jenis keganasan dan tidak terkecuali kanker penis. Selain itu paparan asap ganja dan tembakau dapat meningkatkan pengembangan kanker pada manusia melalui zat karsinogen.

8) Fototerapi UVA

Fototerapi Psoralen UV-A (PUVA) merupakan pengobatan yang efektif dan banyak digunakan untuk psoriasis plak kronis. Namun PUVA sendiri dapat menimbulkan peningkatan risiko karsinoma sel skuamosa pada kulit yang tidak terpapar sinar matahari dan hal ini menurut beberapa penelitian memiliki hubungan spesifik dengan kanker penis.

9) HPV

Secara historis diperkirakan bahwa HPV bertanggung jawab atas sebagian besar kanker serviks (96%), anal (93%), vagina (64%), orofaringeal (63%), dan kanker penis (36%), Sebuah tinjauan memperkirakan bahwa HPV ditemukan pada 48% spesimen kanker penis, terkhususnya pada *serotype* 16 dan 18 yang berisiko tinggi pada 36,7% sampel yang diperiksa.

e. Stadium Kanker Penis

Kanker penis biasanya diberikan stadium klinis berdasarkan hasil pemeriksaan fisik, biopsi, dan tes pencitraan. Jika pembedahan telah digunakan untuk memeriksa kelenjar getah bening untuk mencari kanker didekatnya, maka hal ini disebut dengan stadium patologis (stadium bedah). Berikut Tahap patologis yang lebih akurat pada tabel dibawah ini (*American Cancer Society, 2018*) :

Tabel 2.3 Tahapan atau Stadium Kanker Penis berdasarkan TNM

Stage AJCC	Pengelompokan	Deskripsi
0	Tis or Ta, N0, M0	Karsinoma in situ atau CIS, dimana posisi tumor ada di lapisan diatas 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 tumbuh menjadi jaringan dibawah lapisan atas kulit, namun belum tumbuh ke pembuluh darah, pembuluh getah bening, atau saraf di dekatnya, dan belum tingkat tinggi (T1a). Kanker juga 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 dibawah lapisan atas kulit, dan telah tumbuh ke pembuluh darah, pembuluh getah bening, atau saraf didekatnya (T1b). Namun kanker belum menyebar ke kelenjar getah bening (N0) atau bagian tubuh yang jauh (M0).
	ATAU	
	T2 N0 M0	Kanker telah berkembang menjadi corpus spongiosum (ruang internal yang membentang di sepanjang bagian bawah

		dan masuk ke kepala penis). Namun 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-T3). Kanker telah menyebar ke 1 atau 2 kelenjar getah bening inguinal (selangkangan) di dekatnya pada sisi tubuh yang sama (N1). Namun 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-T3). Kanker telah menyebar ke 3 atau lebih kelenjar getah bening inguinal (selangkangan) di sisi tubuh yang sama atau ke kelenjar getah bening inguinalis di kedua sisi tubuh (N2). Namun belum menyebar ke bagian tubuh yang jauh (M0).
IV	T4 Setiap N M0	Tumor telah tumbuh ke struktur di dekatnya seperti skrotum, prostat, atau tulang kemaluan (T4). Kanker mungkin menyebar atau belum ke kelenjar getah bening di dekatnya (N apapun). Namun belum menyebar ke bagian tubuh yang

jauh (M0).

ATAU

Setiap T
N3
M0

Tumor mungkin tumbuh atau tidak tumbuh ke lapisan dalam penis atau struktur di dekatnya (T apapun). 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)

ATAU

T Apa saja
N Apa aja
M1

Tumor mungkin tumbuh atau tidak tumbuh ke lapisan dalam penis atau struktur di dekatnya (T apapun). Kanker mungkin telah menyebar atau belum ke kelenjar getah bening di dekatnya (N apapun). Kanker telah menyebar ke bagian tubuh yang jauh (M1).

Sumber : American Cancer Society, 2018

f. Terapi Kanker Penis

Dalam pemilihan pengobatan untuk kanker penis umumnya didasarkan pada stadium atau luasnya dan tingkatan kanker, namun juga tidak mengesampingkan faktor penting lainnya. Berikut pilihan pengobatan berdasarkan stadium kanker (*American Cancer Society, 2018*):

1) Kanker Penis Stadium 0

Stadium 0 mencakup 2 jenis tumor yaitu 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 hanya diobati dengan sunat. Jika tumor berada di kelenjar dan tidak mempengaruhi jaringan lain, dapat diobati dengan terapi lokal seperti ablasi laser, 5-FU topical atau imiquimod, atau *cryotherapy*. Pilihan lain mencakup beberapa jenis pembedahan, seperti glansktomi, pembedahan mohs atau

eksisi lokal luas. Karsinoma verukosa seringkali dapat diobati dengan terapi laser, pembedahan mohs, eksisi luas, atau *cryotherapy*, serta penektomi parsial namun jarang diperlukan.

2) Kanker Penis Stadium I

Tumor ini tumbuh dibawah penis tetapi tidak tumbuh ke lapisan yang lebih dalam. Apabila lebih ekstensif dapat dilakukan operasi mohs, eksisi lebar, glansektomi, atau pengangkatan sebagian penis). Selain itu terapi radiasi atau ablasi laser dalam uji klinis juga dapat digunakan.

3) Kanker Penis Stadium II

Kanker penis stadium II mencakup tumor yang telah tumbuh jauh ke dalam jaringan penis seperti *corpus spongiosum* atau *corpus cavernosum*, dan belum menyebar ke kelenjar getah bening di dekatnya. Kanker ini biasanya dapat diobati dengan penektomi parsial atau total, dengan atau tanpa operasi pengangkatan kelenjar getah bening. Pendekatan yang jarang dilakukan yaitu dengan menggunakan radiasi sebagai pengobatan pertama yang diikuti dengan pembedahan. Tapi radiasi juga dapat digunakan sebagai pengobatan utama pada pria yang tidak dapat menjalani operasi karena masalah kesehatan lainnya.

4) Kanker Penis Stadium III

Pada tingkatan ini kanker telah mencapai kelenjar getah bening di sekitar selangkangan. Tumor utama kemungkinan telah tubuh ke jaringan penis yang lebih dalam seperti (*corpus spongiosum* atau *corpus cavernosum*) atau uretra. Namun belum tumbuh ke struktur terdekat seperti kandung kemih atau prostat.

Kanker penis stadium III dapat diobati dengan penektomi parsial atau total. Dalam beberapa kasus pendekatan dengan kemoterapi atau kemo plus radiasi mungkin digunakan terlebih dahulu untuk mengecilkan tumor sehingga lebih mudah diangkat melalui pembedahan.

Dalam pengangkatan kelenjar getah bening dibagian selangkangan dapat dilakukan pengobatan Limfadenektomi inguinalis. Selain itu, terapi radiasi juga dapat digunakan, baik setelah operasi atau sebagai pengganti operasi dalam beberapa kasus. Tapi jika kelenjar getah bening sangat besar, maka penggunaan kemoterapi dengan atau tanpa radiasi dapat juga digunakan.

5) Kanker Penis Stadium IV

Pada stadium ini, tumor telah tumbuh ke jaringan di sekitarnya seperti prostat, kandung kemih, skrotum, atau dinding perut. Jika tumor berada di skrotum atau bagian dinding perut, testis, dan atau skrotum maka perlu dilakukan pengangkatan. Setelahnya perlu dilakukan pembukaan runag antara skrotum dan anus untuk memungkinkan urin keluar dari tubuh.

Jika tumor telah tumbuh ke prostat atau kandung kemih, tumor tersebut perlu dilakukan pengangkatan. Pemberian kemoterapi (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 apabila belum diberikan.

Kanker yang telah menyebar lebih luas di kelenjar getah bening seperti di selangkangan, dan di dalam panggul (apabila membesar). Dalam hal ini kanker dapat diobati dengan pembedahan untuk mengangkat tumor utama di penis, seperti penektomi total. Setelahnya dilakukan radiasi untuk mencoba membunuh sel kanker yang tertinggal serta pemberian kemoterapi sebagai bagian dari perawatan.

Kanker ini tidak dapat dihilangkan atau dimusnahkan sepenuhnya melalui pembedahan dan radiasi. Perawatan dilakukan untuk mengendalikan dan mencegah atau menghilangkan gejala sebanyak mungkin. Radiasi juga dapat

digunakan untuk mengobati kanker yang telah menyebar ke tulang atau otak atau sumsum tulang belakang. Kemoterapi sendiri juga dapat mengobati kanker yang telah menyebar ke area lain seperti paru-paru atau hati.

3. Kanker Anus

a. Definisi

Kanker anus merupakan kanker langka yang terkait secara langsung dengan proses inflamasi kompleks yang di sebabkan oleh adanya HPV (*Human papillomavirus*) khususnya serotipe 16 dan 18, serta diperkirakan bahwa 90% penyebab dari kanker anus yaitu HPV (Howard, 2012). Kanker ini terjadi karena maraknya hubungan seksual melalui saluran anus dan kejadian homoseksual serta insiden kanker anus meningkat dikalangan wanita (Frisch *et al.*, 1997).

b. Epidemiologi

Diperkirakan ada sekitar 40.000 kasus baru kanker dubur yang terjadi diseluruh dunia pada tahun 2012. Tren peningkatan jumlah kasus kanker dubur dilaporkan ada di negara maju. Kejadian kanker dubur di Amerika Serikat diprediksi mengalami peningkatan sekitar 2% per tahun (López *et al.*, 2017). Kasus kanker anus memiliki peningkatan yang tinggi dikalangan wanita dibandingkan pria, meskipun juga ada kejadian seks sesama jenis dan subjek yang mengalami ini biasanya memiliki gangguan kekebalan tubuh dan memiliki lesi pada bagian dubur yang lebih tinggi (López *et al.*, 2017).

Menurut Spanish Regional Cancer Registry (REDECAN) diperkirakan di Spanyol memiliki angka kejadian kanker anus berkisar antara 0,3-1,5 dan 0,1-1,0 kasus per 100.000 pria dan wanita. (Buruni, *et al.*, 2016).

c. Patofisiologi

Patofisiologi perkembangan kanker anus diyakini secara langsung terkait dengan proses inflamasi yang kompleks akibat infeksi seperti HPV (terutama serotipe 16 dan 18). Dalam sebuah

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 perkembangan AIN (*Anal Intraepithelial Neoplasia*), atau karsinoma sel skuamosa *in situ* (penyakit Bowen), yang merupakan kondisi pra-ganas. AIN dapat dinilai dari I hingga III tergantung pada kelainan diferensiasi dan pematangan lapisan skuamosa, aktivitas mitosis, perubahan membran nuklir, dan kedalaman kelainan tersebut. AIN kemudian 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 bahkan jika AIDS tidak bermanifestasi. Tumor cenderung menyebar melalui perluasan lokal tetapi juga memiliki potensi untuk bermetastasis. (Babiker, *et al.*, 2023).

d. Faktor Risiko

Faktor risiko merupakan segala sesuatu yang dapat meningkatkan peluang seseorang terkena penyakit salah satunya kanker. Berikut faktor risiko penyebab terjadinya kanker anus (*American Cancer Society, 2020*) :

1) Infeksi HPV (*Human Papilomavirus*)

HPV merupakan salah satu faktor risiko utama sebagai penyebab kanker anus. Dimana HPV sendiri dapat menyebar melalui kontak kulit, atau aktivitas seksual baik melalui vagina, anus atau secara oral. Infeksi HPV sendiri termasuk faktor resiko tingkat tinggi terjadinya kanker salah satunya kanker anus. HPV dengan sub tipe yang berisiko tinggi sebagai penyebab kanker anus yaitu HPV-16 .

2) Merokok

3) Aktivitas seksual

Memiliki banyak pasangan seks akan meningkatkan risiko infeksi HIV dan HPV. Hal ini akan selaras dengan meningkatnya risiko kanker anus. Hubungan seks antara pria

dengan pria akan memiliki risiko tinggi untuk terkena kanker anus.

- 4) Infeksi HIV
- 5) Mengidap penyakit kanker tertentu

Wanita yang mengidap kanker serviks, vagina atau vulva akan berisiko untuk terkena kanker anus. Hal ini dikarenakan kanker tersebut juga disebabkan oleh infeksi HPV.

- 6) Kutil anus

Kutil anus terjadi karena infeksi HPV sehingga agak linier dengan meningkatnya risiko terkena kanker anus.

- 7) Menurunnya kekebalan tubuh

e. Stadium Kanker Anus

Tabel 2.4 Tahapan atau Stadium Kanker Anus berdasarkan TNM

Stage AJCC	Pengelompokan	Deskripsi
I	T1	Ukuran kanker tidak lebih dari 2 cm (sekitar 4/5 inci) (T1). Kanker juga belum menyebar ke kelenjar getah bening terdekat (N0) atau ke bagian tubuh yang jauh (M0).
	N0	
	M0	
IIA	T2	Ukuran kanker lebih dari 2 cm (sekitar 4/5 inci) tetapi lebarnya tidak lebih dari 5 cm (sekitar 2 inci) (T2). Namun kanker belum menyebar ke kelenjar getah bening (N0) atau bagian tubuh yang jauh (M0).
	N0	
	M0	
IIB	T1-T2	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).
	N1	
	M0	
IIIA	T3	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).
	N0	
	M0	

ATAU		
	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).
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	T apa saja N apa saja 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, 2023

f. Terapi Kanker Anus

Dalam pemilihan pengobatan untuk kanker penis umumnya didasarkan pada stadium atau luasnya dan tingkatan kanker, namun juga tidak mengesampingkan faktor penting lainnya. Berikut pilihan pengobatan berdasarkan stadium kanker (American Cancer Society, 2023) :

1) Stadium I dan II

Pada stadium ini kanker telah tumbuh ke dalam dinding anus, namun belum berkembang ke organ yang ada didekatnya. Kanker ini juga belum menyebar ke kelenjar getah bening di dekatnya. Pembedahan (reseksi lokal) dapat dilakukan untuk mengangkat beberapa tumor kecil (biasanya kurang dari 2 cm atau 1 inci) yang tidak melibatkan otot sfingter. Pada beberapa kasus, tindakan ini dapat diikuti dengan kemoterapi dan terapi radiasi. Pengobatan yang umum untuk kanker anus untuk yang tidak dapat diangkat tanpa merusak sfingter anus adalah EBRT (*External Beam Radiation Therapy*) yang dikombinasikan dengan kemoterapi yang biasa disebut dengan kemoradiasi. Kemoterapi yang diberikan biasanya berupa 5-FU dengan mitomisin. Kombinasi kemoterapi ini diberikan pada minggu pertama dan pada minggu kelima pengobatan. Sedangkan EBRT diberikan setiap hari selama 5-7 minggu. Apabila kanker belum hilang sepenuhnya maka perlu dilakukan pemantauan serta pemeriksaan colok dubur dan anoskopi serta setelahnya dapat dilakukan pembedahan yang disebut reseksi abdominoperineal (APR) jika diperlukan.

2) Stadium IIIA, IIIB, dan IIIC

Pada stadium ini kanker telah tumbuh di organ terdekat atau menyebar ke kelenjar getah bening, tetapi belum menyebar ke bagian tubuh yang jauh. Pengobatan pertama yaitu terapi radiasi yang dikombinasikan dengan kemoterapi dalam hal ini kemoradiasi. Kedua perawatan tersebut diberikan dalam periode waktu yang sama. Kemoterapi yang diberikan umumnya kombinasi antara 5-FU dan mitomisin. Pemberiannya pada minggu pertama dan kemudian pada minggu kelima pengobatan serta pemberian radiasi diberikan setiap hari, selama 5-7 minggu. Jika masih ada kanker yang tersisa maka perlu dilakukan pengawasan secara ketat selama 6 bulan untuk

melihat efek obat. Apabila masih belum hilang maka akan dilakukan pembedahan berupa reseksi abdominoperineal (APR) yang kemudian dilakukan terapi radiasi.

3) Stadium IV

Pada stadium ini kanker telah menyebar hingga ke organ yang jauh, dan hati menjadi organ pertama yang terkena kanker, yang selanjutnya mungkin akan menyebar hingga ke paru-paru, tulang dan kelenjar getah bening yang jauh. Pengobatan yang dilakukan tidak bertujuan untuk menyembuhkan namun ditunjukkan untuk mengendalikan sehingga dapat meringankan gejala yang mungkin terjadi. Kombinasi kemoterapi dan radiasi merupakan pengobatan standar. Dimana radiasi digunakan apabila kanker telah menyebar ke tulang, otak atau sumsum tulang belakang serta telah menyebar ke kelenjar getah bening yang jauh.

C. Kekambuhan

Kekambuhan didefinisikan sebagai kejadian kembalinya kondisi kanker setelah melakukan pengobatan (*American Cancer Society*, 2014).

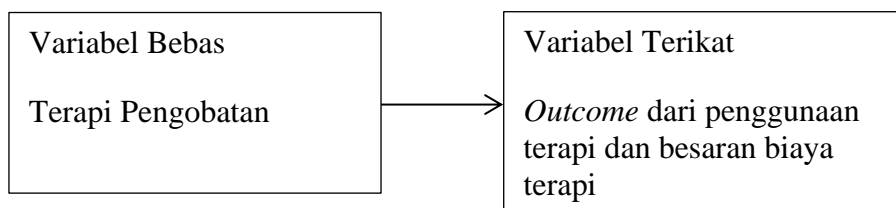
D. Ketahanan Hidup

Ketahanan hidup merupakan tolak ukur keberhasilan pengobatan kanker adalah angka ketahanan hidup atau angka harapan hidup, digunakan untuk mengendalikan kanker. Hal ini dapat ditentukan dari kemungkinan kematian pada penderita kanker (Compton, *et al*, 2012).

E. Kerangka Konsep

Kerangka konsep merupakan dasar pemikiran yang memberikan penjelasan tentang dugaan yang tercantum dalam hipotesa (Saryono, 2010).

Kerangka konsep dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :



Gambar 2. 2 Kerangka Konsep

Keterangan :



: Diteliti



: Mempengaruhi

F. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini didasarkan pada rumusa masalah, yaitu :

H0 : Tidak ada perbedaan besaran gambaran biaya dari beberapa kelompok terapi yang sudah digunakan untuk mengatasi kanker penis dan kanker anus yang sudah diberikan di RSUP Dr. Kariadi.

H1: Terdapat perbedaan besaran gambaran biaya dari beberapa kelompok terapi yang sudah digunakan untuk mengatasi kanker penis dan kanker anus yang sudah diberikan di RSUP Dr. Kariadi.

