

Regresi *Cox Proportional Hazard* Untuk Analisis *Survival* Pasien Kanker Otak di *C-Tech Labs Edwar Technology* Tangerang

Izdiharti Noni Pertiwi dan Santi Wulan Purnami

Departemen Statistika, Fakultas Sains dan Analitika Data, Institut Teknologi Sepuluh Nopember

Jl. Arief Rahman Hakim, Surabaya 60111 Indonesia

e-mail: santi_wp@statistika.its.ac.id

Abstrak—Kanker otak adalah pertumbuhan sel-sel otak yang tidak terkendali yang terjadi di otak. Di Indonesia kanker otak merupakan salah satu kanker terbanyak pada anak. Meskipun demikian, tumor ini dapat terjadi pada umur berapapun. Risiko kanker otak meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Berbagai *treatment* dilakukan sebagai usaha untuk memperpanjang ketahanan hidup pasien kanker otak, seperti operasi, kemoterapi, radioterapi, pengobatan herbal, dan ECCT. ECCT merupakan metode untuk mengobati kanker menggunakan sumber gelombang elektrostatik intensitas rendah (<30Vpp) dan frekuensi rendah (<100KHz) yang dipasang pada pakaian yang dipakai setiap hari oleh pasien. Pasien disarankan melakukan konsultasi untuk memeriksa kinerja alat dan perkembangan penyebaran sel kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan faktor yang mempengaruhi model *survival* pasien kanker otak berdasarkan faktor *treatment* dan faktor resiko seperti usia dan jenis kelamin. Model regresi *Cox PH* digunakan karena semua variabel telah memenuhi asumsi PH. Data yang digunakan yaitu pasien yang melakukan konsultasi lebih dari 6 bulan. Berdasarkan pemodelan dengan menggunakan regresi *Cox PH* menghasilkan variabel yang berpengaruh terhadap waktu *survival* pasien kanker otak yaitu frekuensi konsultasi dan radioterapi. Didapatkan bahwa setiap bertambahnya 1 kali konsultasi resiko untuk mengalami kematian semakin turun sebesar 1,15 kali dan pasien kanker otak yang memiliki riwayat radioterapi memiliki resiko untuk meninggal 3 kali lebih besar daripada pasien yang tidak memiliki riwayat.

Kata Kunci— *Analisis Survival, Kanker Otak, Regresi Cox Proportional Hazard.*

I. PENDAHULUAN

Kesehatan adalah salah satu hal terpenting bagi kehidupan manusia. Salah satu organ vital pada manusia adalah otak. Otak merupakan bagian sistem saraf pusat, yang mengontrol pernapasan, aliran jantung, pencernaan, dan sekresi hormon serta ekskresi. Kanker adalah penyakit akibat pertumbuhan tidak normal dari sel-sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker. Dalam perkembangan, sel-sel kanker ini dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya sehingga dapat menyebabkan kematian. Kanker otak adalah kondisi dimana terjadi pertumbuhan sel secara abnormal di otak [1]. Menurut data WHO pada tahun 2018, kanker otak menempati urutan ke-17 dengan penderita lebih dari 5000 orang [2]. Di Indonesia kanker otak merupakan salah satu kanker terbanyak pada anak. Meskipun demikian, tumor ini dapat terjadi pada umur berapapun. Berdasarkan penelitian, tumor otak sering terjadi pada anak-anak 3-12 tahun dan orang dewasa 40-70

tahun. Risiko kanker otak meningkat seiring dengan bertambahnya usia [3]. *Electro-Capacitive Cancer Therapy* (ECCT) adalah metode untuk mengobati kanker menggunakan sumber gelombang elektro-statis intensitas rendah (<30Vpp) dan frekuensi rendah (<100KHz) yang menghasilkan polarisasi listrik di daerah medan dekat yang dibatasi oleh beberapa elektroda kapasitif yang dipasang pada pakaian yang dipakai setiap hari oleh pasien. Teknologi ini diciptakan untuk pertama kalinya oleh Dr. Warsito P. Taruno dan tim di *CTECH Labs Edwar Technology Company* [4].

Salah satu analisis statistika yang sesuai untuk digunakan adalah analisis ketahanan hidup (*survival*). Analisis ketahanan hidup adalah teknik statistika yang digunakan untuk menganalisis data yang diperoleh dari catatan waktu yang dicapai suatu objek sampai terjadinya peristiwa tertentu (*failure event*) dan bertujuan mengetahui variabel yang berpengaruh mulai dari awal kejadian hingga akhir kejadian [5]. Salah satu metode dalam analisis *survival* yang sering digunakan dalam analisis ketahanan hidup adalah regresi *Cox Proportional Hazard*. Regresi *Cox Proportional Hazard* merupakan metode semiparametrik yang dapat digunakan untuk memodelkan hubungan antara variabel respon yang berupa waktu *survival* dengan satu atau lebih variabel prediktor [5]. Kelebihan dari metode regresi *Cox Proportional Hazard* yaitu dapat menjelaskan pengaruh faktor independen dalam suatu kejadian.

Hasil dari penelitian [6] mengenai faktor prognostik dan peran radiasi seluruh otak pada bedah *radiasi stereotactic* untuk metastasis kanker otak. Hasil dari penelitian tersebut adalah bedah *radiasi stereotactic* merupakan pilihan pengobatan yang aman dan efektif pada pasien dengan metastasis otak dari RCC (*Renal Cell Carcinoma*). Penelitian [7] tentang analisis *survival* pada pasien penderita gagal ginjal di unit hemodialisa RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo. Variabel yang berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisa adalah umur dan status pernikahan, selain itu [8] tentang analisis *survival* pada pasien penderita sindrom koroner akut di RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2013. Variabel yang berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien penderita sindrom koroner akut adalah status penyakit dislipidemia, diabetes melitus, hipertensi dan profil hemodinamik.

Berdasarkan pemaparan di atas, akan dilakukan penelitian mengenai analisis *survival* pada pasien kanker otak di *C-Tech Lab Edwar Technology* menggunakan metode regresi *Cox Proportional Hazard*. Selain itu juga akan diteliti perbedaan waktu *survival* pasien kanker otak di *C-Tech Lab Edwar Technology* menggunakan kurva Kaplan-Meier dan uji *log-rank*.

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Analisis Survival

Analisis *survival* atau analisis ketahanan hidup adalah suatu metode statistik yang berkaitan dengan waktu dari suatu objek yang dimulai dari *time origin* atau *start point* sampai terjadinya *event* tertentu yang telah ditetapkan (*failure event* atau *end point*). Dalam hal ini *event* yang dimaksud adalah kematian, terjangkit penyakit, kambuh dari suatu penyakit, kesembuhan dan kejadian lainnya yang bisa terjadi pada seseorang. Secara umum tujuan dari analisis *survival* yaitu mengestimasi dan menginterpretasikan fungsi *survival* dan/atau fungsi *hazard* dari data *survival*, membandingkan fungsi *survival* dan/atau fungsi *hazard*, mengetahui pengaruh dari variable prediktor terhadap waktu *survival* [5].

Terdapat dua fokus dalam analisis *survival* yaitu waktu *survival* (T) dan status tersensor (d). Waktu *survival* (T) menunjukkan waktu seorang individu dapat *survive* dalam periode pengamatan tertentu. Suatu *event* dilambangkan dengan simbol d untuk mendefinisikan status *event* apakah *failure* atau tersensor. Nilai $d=1$ menunjukkan *failure* dan $d=0$ menunjukkan tersensor. Penyebab terjadinya data tersensor antara lain:

1. *Termination of study* yaitu berakhirnya penelitian sebelum kejadian *survival* terjadi (*failure*).
2. *Lost of following up* yaitu selama penelitian berlangsung individu hilang dari pengamatan.
3. *Withdraw from the study* yaitu selama penelitian terdapat individu yang meninggal dikarenakan oleh sebab lain.

Data tersensor dalam analisis *survival* terbagi menjadi tiga kategori yaitu data tersensor kanan, data tersensor kiri dan data tersensor interval.

B. Fungsi Survival dan Fungsi Hazard

Pada analisis *survival* terdapat dua macam fungsi utama yaitu fungsi *survival* dan fungsi *hazard*. Fungsi *survival* merupakan suatu kuantitas dasar yang digunakan untuk menggambarkan fenomena waktu kejadian. Fungsi *survival* dapat dinotasikan dengan $S(t)$, yaitu peluang suatu individu bertahan hidup lebih dari waktu t [5].

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^\infty f(t) dt \tag{1}$$

Fungsi *hazard* dinotasikan dengan $h(t)$ dan didefinisikan sebagai kelajuan suatu individu untuk mengalami *event* pada interval waktu t sampai $(t + \Delta t)$ apabila diketahui individu tersebut belum mengalami *event* sampai dengan waktu t

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \right\} \tag{2}$$

Sehingga hubungan antara fungsi *survival* dan fungsi *hazard* adalah sebagai berikut.

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \tag{3}$$

C. Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank

Kurva *survival* Kaplan-Meier adalah suatu kurva yang menggambarkan hubungan antara estimasi fungsi *survival* pada waktu t dengan waktu *survival*-nya [5]. Jika probabilitas dari Kaplan-Meier dinotasikan dengan $\hat{S}(t)$ maka persamaan

umum Kaplan-Meier adalah sebagai berikut.

$$\hat{S}(t_{(f)}) = \prod_{i=1}^f \hat{P}_r(T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}) \tag{4}$$

Uji *Log-Rank* digunakan untuk membandingkan apakah ada perbedaan antara kurva *survival* Kaplan-Meier [5]. Berikut adalah hipotesis untuk uji *log-rank*.

H_0 : Tidak terdapat perbedaan pada kurva *survival* antara kelompok yang berbeda

H_1 : Minimal terdapat perbedaan pada kurva *survival* antara kelompok yang berbeda.

Statistik uji pada uji *log-rank* adalah

$$\chi^2 \approx \sum_{i=1}^G \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \tag{5}$$

Daerah kritis: Tolak H_0 apabila nilai $\chi_{hitung}^2 > \chi_{\alpha, (G-1)}^2$.

D. Model Cox Proportional Hazard

Salah satu model yang sering digunakan dalam analisis *survival* yaitu model *Cox Proportional Hazard*. Model regresi *Cox Proportional Hazard* merupakan metode semiparametrik yang dapat digunakan untuk memodelkan hubungan antara variabel respon yang berupa waktu *survival* dengan satu atau lebih variabel prediktor [5]. Model umum fungsi *Cox Proportional Hazard* adalah sebagai berikut.

$$h(t, \mathbf{x}) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p) \tag{6}$$

Estimasi parameter dalam model *Cox Proportional Hazard* menggunakan *Maksimum Partial Likelihood Estimation* (MPLE) yang dilakukan dengan memaksimumkan fungsi *partial likelihood*. Apabila terdapat n individu dalam suatu pengamatan, diantaranya terdapat r individu yang mengalami *failure event*, sehingga $n-r$ adalah waktu *survival* yang tersensor. Waktu *survival* terurut dari r individu yang mengalami *failure event* yaitu $t_{(j)}$ dinotasikan oleh t_1, t_2, \dots, t_r . Himpunan individu yang hidup dan tidak tersensor \geq waktu $t_{(j)}$ dinotasikan oleh $R(t_{(j)})$. Sehingga fungsi *partial likelihood* dari model *Cox Proportional Hazard* adalah sebagai berikut.

$$L(\beta) = \prod_{j=1}^r \frac{\exp(\beta' x_j)}{\sum_{l \in R(t_j)} \exp(\beta' x_l)} \tag{7}$$

Setelah mendapatkan fungsi *partial likelihood*, langkah selanjutnya adalah memaksimumkan turunan pertama fungsi $\ln L(\beta)$. Karena estimasi parameter yang diperoleh implisif, maka digunakan metode itersi numerik, yaitu metode Newton-Rhapson. Jika $\mathbf{g}(\beta)$ adalah vektor berukuran $p \times 1$ yang merupakan turunan pertama fungsi $\ln L(\beta)$ terhadap parameter β . $\mathbf{H}(\beta)$ adalah matriks hessian berukuran $p \times p$ yang berisi turunan kedua dari fungsi $\ln L(\beta)$, maka estimasi parameter pada iterasi ke- $(m+1)$ adalah sebagai berikut.

$$\hat{\beta}^{(m+1)} = \hat{\beta}^{(m)} - \mathbf{H}^{-1}(\hat{\beta}^{(m)}) \mathbf{g}(\hat{\beta}^{(m)}) \tag{8}$$

Sebagai awalan $\hat{\beta}^{(0)} = \mathbf{0}$ iterasi akan berhenti jika $\|\hat{\beta}^{(m+1)} - \hat{\beta}^{(m)}\| \leq \epsilon$, dimana ϵ merupakan suatu bilangan yang sangat kecil [8].

E. Pengujian Parameter

Pengujian estimasi parameter merupakan pengujian yang digunakan untuk menguji signifikansi koefisien β dari model. Pengujian yang dilakukan adalah sebagai berikut.

1. Uji Serentak

Pengujian signifikansi parameter secara serentak menggunakan uji *likelihood ratio* sebagai berikut,

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p$$

$$H_1 : \text{minimal ada satu } \beta_j \neq 0, j = 1, 2, \dots, p$$

Statistik uji

$$\text{Uji rasio likelihood test: } G^2 = -2 \ln \frac{L(\hat{\omega})}{L(\hat{\Omega})} \quad (9)$$

Daerah Kritis :

$$\text{Tolak } H_0 \text{ jika } G_{hit}^2 > \chi_{p,\alpha}^2 \text{ atau } p\text{-value} > \alpha$$

2. Uji Parsial

Secara parsial hipotesis uji signifikansi adalah sebagai berikut,

$$H_0 : \beta_j = 0$$

$$H_1 : \beta_j \neq 0$$

Statistik uji

$$\text{Uji Wald : } W^2 = \frac{(\hat{\beta}_j)^2}{(SE(\hat{\beta}_j))^2} \quad (10)$$

dimana

$$SE(\hat{\beta}_j) = \sqrt{\widehat{var}(\hat{\beta}_j)} \quad (11)$$

Daerah Kritis :

$$\text{Tolak } H_0 \text{ jika } W_{hit}^2 > \chi_{1,\alpha}^2 \text{ atau } p\text{-value} > \alpha.$$

F. Hazard Ratio

Hazard Ratio (HR) adalah suatu ukuran yang digunakan untuk mengetahui tingkat resiko (kecenderungan) yang dapat dilihat dari perbandingan antara individu dengan kondisi variabel prediktor X pada kategori sukses dengan kategori gagal [9]. Nilai estimasi dari HR diperoleh dengan mengeksponenkan koefisien regresi *Cox* masing-masing dari variabel prediktor yang signifikan dengan *hazard rate*-nya.

Misal X adalah sebuah variabel prediktor dengan dua kategori, yaitu 0 dan 1. Hubungan antara variabel X dengan *hazard rate* atau $h(t)$ dinyatakan dengan $h_0(t|x) = h_0(t)e^{\beta x}$, maka Individu dengan $x=1$, fungsi *hazard*-nya:

$$h_0(t|x=1) = h_0(t)e^{\beta \cdot 1} = h_0(t)e^{\beta}$$

Individu dengan $x=0$, fungsi *hazard*-nya:

$$h_0(t|x=0) = h_0(t)e^{\beta \cdot 0} = h_0(t)$$

Sehingga nilai HR dapat dihitung dengan rumus.

$$\hat{HR} = \frac{h_0(t|x=0)}{h_0(t|x=1)} = \frac{h_0(t)e^{\beta}}{h_0(t)} = e^{\beta} = \quad (12)$$

Nilai *hazard ratio* yang diperoleh tersebut memiliki arti bahwa tingkat kecepatan terjadinya *failure event* (laju kegagalan) pada individu dengan kategori $x=0$ adalah sebesar e^{β} kali tingkat kecepatan terjadinya resiko peristiwa *failure event* (laju kegagalan) pada individu dengan kategori $x=1$.

G. Pengujian Asumsi Proportional Hazard

Asumsi *Proportional Hazard* (PH) dapat diartikan sebagai suatu keadaan *Hazard Ratio* (HR) bersifat konstan terhadap waktu. Hal ini menyatakan bahwa resiko suatu individu proporsional terhadap individu lainnya, dimana konstan secara proporsional adalah independen terhadap waktu. Asumsi PH tersebut dapat diuji dengan pendekatan sebagai berikut.

1. Grafik

Asumsi *proportional hazard* salah satunya dapat diuji dengan melihat pola plot atau $\ln [-\ln (S(t))]$ terhadap waktu *survival* (t) untuk setiap variabel prediktor dengan skala kategorik dan grafik *observed versus expected* kurva *survival*. Asumsi *proportional hazard* terpenuhi jika pola plot antar kategori dalam variabel prediktor membentuk pola yang sejajar untuk plot $\ln [-\ln (S(t))]$ dan pola plot yang berhimpitan untuk grafik *observed versus expected* kurva *survival*.

2. Pendekatan *Goodness-of-Fit* (GOF)

- Residual *Schoenfeld*

Pengujian asumsi *proportional hazard* dengan metode *goodness of fit* menggunakan residual *Schoenfeld*. Residual *Schoenfeld* terdefinisi pada setiap individu yang mengalami *event* untuk setiap variabel prediktor dalam model [5]. Adapun langkah-langkah pengujian asumsi *proportional hazard* menggunakan residual *Schoenfeld* adalah sebagai berikut [10].

- Menggunakan model *Cox PH* untuk mendapatkan residual *Schoenfeld* untuk setiap variabel prediktor. Residual *Schoenfeld* ada pada setiap variabel prediktor pada model dan pada setiap objek yang mengalami *event*.
- Membuat variabel rank *survival time* dimana waktu *survival* diurutkan mulai dari individu yang mengalami *event* pertama kali.
- Menguji korelasi antara variabel yang dihasilkan pada langkah pertama yaitu residual *Schoenfeld* dengan variabel yang dihasilkan pada langkah kedua yaitu *rank survival time*.

Residual *Schoenfeld* dari variabel prediktor ke- p dan individu yang mengalami *event* pada waktu $t_{(j)}$ didefinisikan sebagai berikut:

$$PR_{pj} = x_{pj} - E(x_{pj} | R(t_{(pj)})) \quad (13)$$

Hipotesis:

$$H_0 : \rho = 0$$

$$H_1 : \rho \neq 0$$

Statistik uji korelasi *pearson* :

$$t_{hit} = \frac{r_{RT,PR_p} \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{RT,PR_p}^2}} \quad (14)$$

Tolak H_0 , jika $|t_{hit}| > t_{\frac{\alpha}{2}, n-2}$ atau $p\text{-value} < \alpha$ yang digunakan.

Asumsi *proportional hazard* terpenuhi jika uji korelasi antara residual *Schoenfeld* dan rank waktu *survival* tidak signifikan atau gagal tolak H_0 [5].

- Grambs *Therneau Test*

Grambs dan *Therneau* (1994) menggeneralisasikan pendekatan *Schoenfeld* (1982) dalam pengujian asumsi proporsional *hazard*. Dengan asumsi fungsi *hazard* sebagai berikut.

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp\left[\{\beta + G(t)\theta\}' X_i(t)\right] \quad (15)$$

Dimana $G(t)$ merupakan diagonal matrik dengan jj elemen $g_j(t)$, dengan statistika tes sebagai berikut.

$$T(G) = \left(\sum_{m=1}^M G_m \hat{r}_m\right)^T D^{-1} \left(\sum_{m=1}^M G_m r_m\right) \quad (16)$$

Dengan

$$D = \sum_{m=1}^M G_m V_m G_m^T - \left(\sum_{m=1}^M G_m V_m\right) \left(\sum_{m=1}^M V_m\right)^{-1} \left(\sum_{m=1}^M G_m V_m\right)^T \quad (17)$$

Dimana V_m merupakan observasi varians dari β pada waktu ke t_m yang mempunyai sebuah distribusi X^2 dengan derajat bebas p . Rata-rata matriks varians $\bar{V} = \frac{I^{-1}\beta}{M}$ digunakan untuk mendekati V_m .

H. Kanker Otak

Tumor otak adalah pertumbuhan sel - sel abnormal di dalam atau di sekitar otak secara tidak wajar dan tidak terkendali [11]. Tumor otak merupakan salah satu bagian dari tumor pada sistem saraf, disamping tumor spinal dan tumor saraf perifer. Ada dua kelompok tumor otak berdasarkan perkembangannya, yaitu tumor jinak yang bersifat kanker dan tumor ganas yang menyebabkan kanker.

III. METODOLOGI PENELITIAN

A. Sumber Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang didapatkan dari rekam medik 375 pasien kanker otak yang pernah menjalani terapi ECCT di *C-Tech Labs Edwar Technology* pada Januari 2012 hingga Desember 2019. Alat ECCT dapat dikatakan efektif jika digunakan lebih dari 6 bulan, sehingga yang digunakan hanya 172 pasien karena 203 pasien lainnya menjalani perawatan ECCT kurang dari 6 bulan.

B. Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini merupakan 8 data dengan penjabaran setiap variabelnya adalah sebagai berikut.

Tabel 1. Variabel Penelitian

Variabel	Nama Variabel	Kategori	Skala
T	Waktu Survival	-	Rasio
d	Status tersensor	0 : Tersensor 1 : Tidak Tersensor	Nominal
X ₁	Usia	0 : <40 Tahun 1 : ≥ 40 Tahun	Nominal
X ₂	Jenis Kelamin	0 : Laki-laki 1 : Perempuan	Nominal
X ₃	Frekuensi Konsultasi	-	Rasio
X ₄	Status Operasi	0 : Tidak 1 : Ya	Nominal
X ₅	Status Kemoterapi	0 : Tidak 1 : Ya	Nominal
X ₆	Status Radioterapi	0 : Tidak 1 : Ya	Nominal
X ₇	Status Pengobatan Herbal	0 : Tidak 1 : Ya	Nominal
X ₈	Status Terapi Lain	0 : Tidak 1 : Ya	Nominal

C. Langkah Analisis

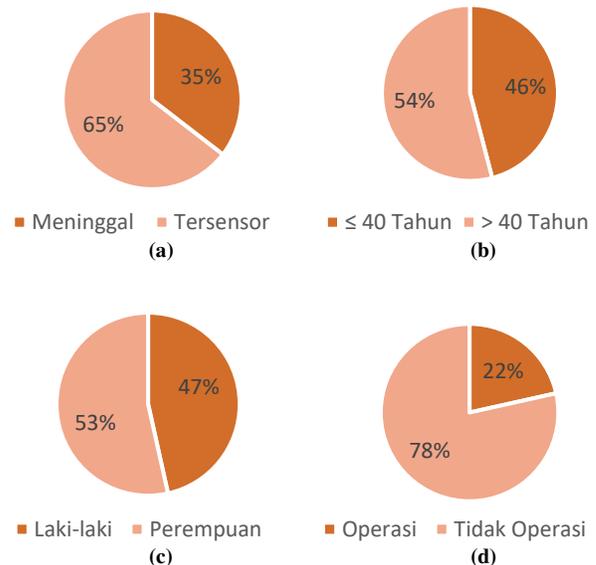
Adapun langkah-langkah yang digunakan dalam membuat laporan ini adalah sebagai berikut.

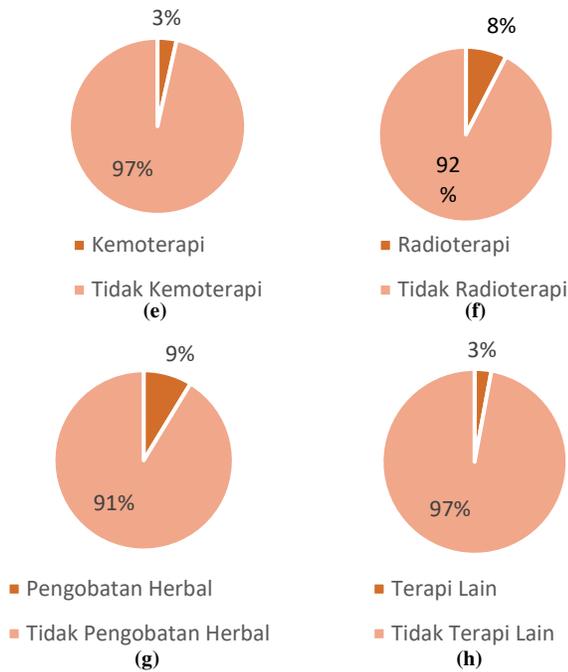
1. Mengidentifikasi data waktu *survival* serta variabel bebas dan terikat pasien kanker otak periode 2012-2019 di *C-Tech Lab Edwar Technology* yang digunakan dalam penelitian ini.
2. Mendeskripsikan karakteristik data pasien kanker otak.
3. Membuat kurva Kaplan-Meier dan melakukan uji *log-rank* berdasarkan variabel independen.
4. Mengetahui faktor yang mempengaruhi waktu *survival* pasien kanker otak dengan langkah-langkah sebagai berikut.
 - a. Menghitung estimasi parameter model.
 - b. Melakukan uji signifikansi parameter model
 - c. Menentukan faktor-faktor yang mempengaruhi *survival time* pasien kanker otak berdasarkan model terbaik.
5. Memeriksa asumsi *Proportional Hazard* (PH) untuk setiap variabel independen yang diduga mempengaruhi *survival* pasien kanker otak yang menjalani terapi ECCT di *C-Tech Lab Edwar Technology*.
6. Menghitung dan menginterpretasi *hazard ratio* dari variabel independen yang berpengaruh terhadap model.
7. Menarik kesimpulan dan saran.

IV. ANALISIS DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Data

Berdasarkan analisis statistika deskriptif, diketahui bahwa rata-rata pasien kanker otak menjalani terapi ECCT selama 805 hari dengan kondisi akhir ada yang meninggal dunia dan ada yang tidak. Pasien kanker otak yang paling lama menjalani terapi ECCT (maksimum) adalah 2840 hari dan pasien kanker otak yang paling cepat berhenti menjalani terapi ECCT yaitu selama 187 hari. Rata-rata pasien kanker otak melakukan konsultasi sebanyak 7 kali dengan kondisi akhir ada yang meninggal dunia dan ada yang tidak. Pasien kanker otak yang paling banyak melakukan konsultasi sebanyak 27 kali dan pasien paling sedikit melakukan konsultasi sebanyak 1 kali.



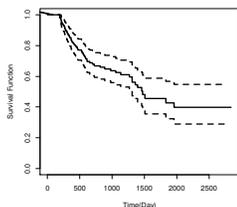


Gambar 1. Karakteristik Pasien Kanker Otak Berdasarkan (a) Secara Umum, (b) Usia, (c) Jenis Kelamin, (d) Operasi, (e) Kemoterapi, (f) Radioterapi, (g) Pengeobatan Herbal, dan (h) Terapi Lain.

Berdasarkan Gambar 1 dapat diketahui bahwa dari 172 data pasien kanker otak, 61 pasien diantaranya mengalami *event* (kematian) dan sisanya 111 pasien mengalami tersensor. Adanya data tersensor pada penelitian ini dikarenakan terdapat pasien kanker otak tidak meninggal, pindah pengobatan, berhenti pengobatan atau meninggal karena penyebab lain. Selain itu, dapat diketahui bahwa pasien kanker otak didominasi oleh pasien yang berumur dibawah 40 tahun, pasien perempuan, pasien yang tidak operasi, tidak kemoterapi, tidak radioterapi, tidak pengobatan herbal serta tidak terapi lain.

B. Kurva Kaplan Meier dan Uji Log-Rank

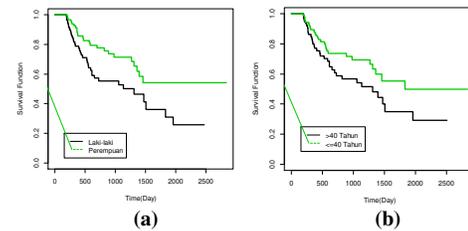
Kurva *survival* Kaplan-Meier digunakan untuk mengetahui karakteristik kurva *survival* pasien kanker otak berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker otak. Berikut ini kurva Kaplan-Meier untuk mengetahui gambaran karakteristik secara umum.



Gambar 2. Kurva *Survival* Kaplan Meier Pasien Kanker Otak

Berdasarkan dari Gambar 2, dapat dilihat bahwa kurva turun secara cepat pada hari ke 200 sampai dengan hari ke 1500. Kurva menurun secara cepat inilah dikarenakan banyak pasien yang mengalami *event* atau meninggal dalam kurun waktu 3,6 tahun. Setelah hari ke 1500 sampai pengamatan berakhir kurva menurun secara lambat sampai cenderung stabil, namun masih memiliki probabilitas ketahanan hidup diatas 0,3. Selanjutnya akan dijelaskan karakteristik kurva *survival* Kaplan Meier dan

uji *log-rank* berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks.



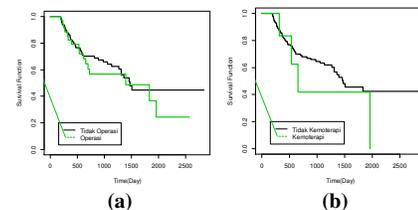
Gambar 3. Kurva *Survival* Kaplan Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Faktor (a) Jenis Kelamin dan (b) Usia

Pada Gambar 3(a) memberikan informasi bahwa garis hitam merupakan kategori pasien yang berusia kurang dari 40 tahun dan garis hijau merupakan kategori pasien yang berusia lebih dari sama dengan 40 tahun. Sedangkan Gambar 3(b) memberikan informasi bahwa garis hitam merupakan kategori pasien laki-laki dan garis hijau merupakan kategori pasien perempuan. Berdasarkan kurva Kaplan Meier faktor jenis kelamin dan usia diketahui bahwa antara kedua garis dari kategori tidak saling berpotongan, maka dapat dikatakan ada perbedaan kurva *survival* antara kedua kategori. Pengujian *log-rank* dilakukan untuk mengetahui perbedaan yang berarti antara kurva *survival* berdasarkan faktor usia dan jenis kelamin.

Tabel 2. Hasil Uji *Log-Rank* Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Variabel	Log-Rank	df	P-value
Usia	3,71	1	0,054
Jenis kelamin	6,9	1	0,009

Tabel 2 diperoleh informasi bahwa masing-masing nilai statistik uji sebesar 3,71 dan 6,9 dengan derajat bebas 1 didapatkan *p-value* masing-masing sebesar 0,054 dan 0,009. Jika dibandingkan dengan nilai α yakni sebesar 0,05 maka *p-value* untuk faktor usia lebih dari α dan *p-value* dan untuk faktor jenis kelamin kurang dari α , uji ini menghasilkan keputusan gagal tolak H_0 untuk faktor usia artinya tidak terdapat perbedaan waktu *survival* antara kategori usia dan uji ini menghasilkan keputusan tolak H_0 untuk faktor jenis kelamin artinya terdapat perbedaan waktu *survival* antara kategori jenis kelamin. Berikut ini kurva *survival* Kaplan-Meier faktor status kemoterapi dan status radioterapi.



Gambar 4. Kurva *Survival* Kaplan Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Faktor (a) Status Operasi dan (b) Status Kemoterapi

Pada Gambar 4(a) memberikan informasi bahwa garis hitam merupakan kategori pasien yang tidak memiliki status operasi dan garis hijau merupakan kategori pasien yang memiliki status operasi sedangkan 4(b) memberikan informasi bahwa garis hitam merupakan kategori pasien yang tidak memiliki status kemoterapi dan garis hijau merupakan kategori pasien yang memiliki status kemoterapi. Berdasarkan kurva Kaplan Meier faktor status operasi antara kedua garis dari kategori tersebut saling berpotongan sehingga ada perbedaan

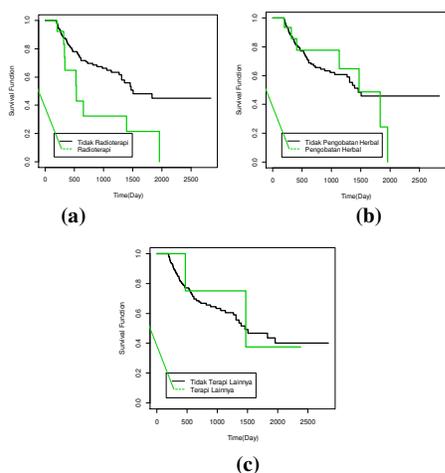
kurva *survival* antara kategori status operasi. Sedangkan status kemoterapi diketahui bahwa antara kedua garis dari kategori saling berpotongan pada hari ke 200 sampai hari ke 500, maka dapat dikatakan tidak ada perbedaan kurva *survival* antara kedua kategori. Pengujian *log-rank* untuk mengetahui perbedaan yang berarti antara kurva *survival* berdasarkan status operasi dan kemoterapi.

Tabel 3. Uji *Log-Rank* Berdasarkan Status Operasi dan Status Kemoterapi

Variabel	Log-Rank	df	P-value
Operasi	6,9	1	0,009
Kemoterapi	0,8	1	0,4

Tabel 3 diperoleh informasi bahwa masing-masing nilai statistik uji sebesar 6,9 dan 0,8 dengan derajat bebas 1 didapatkan *p-value* masing-masing sebesar 0,009 dan 0,4. Jika dibandingkan dengan nilai α yakni sebesar 0,05 maka *p-value* untuk status operasi kurang dari α dan *p-value* untuk status kemoterapi lebih dari α , uji ini menghasilkan keputusan tolak H_0 untuk status operasi artinya terdapat perbedaan waktu *survival* antara kategori status operasi dan uji ini menghasilkan keputusan gagal tolak H_0 untuk status kemoterapi artinya tidak terdapat perbedaan waktu *survival* antara kategori status kemoterapi.

Berikut ini kurva *survival* Kaplan-Meier faktor status pengobatan herbal dan status terapi lain.



Gambar 5. Kurva *Survival* Kaplan Meier Pasien Kanker Otak Berdasarkan Faktor (a) Status Radioterapi, (b) Status Pengobatan Herbal dan (c) Status Terapi Lain

Pada Gambar 5(a) memberikan informasi bahwa garis hitam merupakan kategori pasien yang tidak memiliki status radioterapi dan garis hijau merupakan kategori pasien yang memiliki status radioterapi, Gambar 5(b) memberikan informasi bahwa garis hitam merupakan kategori pasien yang tidak memiliki status pengobatan herbal dan garis hijau merupakan kategori pasien yang memiliki status pengobatan herbal, sedangkan Gambar 5(c) memberikan informasi bahwa garis hitam merupakan kategori pasien yang tidak memiliki status terapi lain dan garis hijau merupakan kategori pasien yang memiliki status terapi lain. Berdasarkan kurva Kaplan Meier status radioterapi tidak saling berhimpit, artinya ada perbedaan anatar kurva *survival* berdasarkan kategori status radioterapi, status pengobatan herbal dan terapi lain diketahui bahwa antara kedua garis dari kategori saling berpotongan,

maka dapat dikatakan tidak ada perbedaan kurva *survival* antara kedua kategori. Pengujian *log-rank* untuk mengetahui perbedaan yang berarti antara kurva *survival* berdasarkan pengobatan herbal dan terapi lain.

Tabel 4. Uji *Log-Rank* Berdasarkan Status Pengobatan Herbal dan Status Terapi Lain

Variabel	Log-Rank	df	P-value
Radioterapi	6,7	1	0,01
Pengobatan Herbal	0,1	1	0,7
Terapi Lain	0,1	1	0,8

Tabel 4 diperoleh informasi bahwa masing-masing nilai statistik uji sebesar 0,1 dan 0,1 dengan derajat bebas 1 didapatkan *p-value* masing-masing sebesar 0,7 dan 0,8. Jika dibandingkan dengan nilai α yakni sebesar 0,05 maka *p-value* untuk pengobatan herbal dan terapi lebih dari α , uji ini menghasilkan keputusan gagal tolak H_0 artinya tidak terdapat perbedaan waktu *survival* antara kategori pengobatan herbal dan terapi lain.

C. Pemodelan Waktu Survival Pasien Kanker Otak Menggunakan Regresi Cox Proportional Hazard

Model *Cox Proportional Hazard* adalah metode yang dapat digunakan untuk pemodelan data *survival* jika terdapat semua variabel yang diteliti memnuhi asumsi *proportional hazard*. Berikut merupakan estimasi parameter model *Cox Proportional Hazard* dengan hasil sebagai berikut.

Tabel 5. Estimasi *Cox Proportional Hazard*

Variabel	Estimasi Parameter	Standard Errors	Wald	p-value
Jenis Kelamin	-0.44	0.28	-1.56	0.12
Usia	-0.2	0.28	-0.72	0.47
Frekuensi Konsultasi	-0.14	0.04	-3.88	0.0001*
Operasi	-0.24	0.39	-0.62	0.53
Kemoterapi	-0.49	0.67	-0.74	0.46
Radioterapi	1.12	0.55	2.03	0.04*
Herbal	-0.2	0.44	-0.46	0.65
Terapi lain	-0.03	0.74	-0.04	0.97
Variabel	Chi-square	df	p-value	
Likelihood Ratio	32.79	8	0.00007	

Estimasi dilakukan dengan dua tahap pengujian yaitu uji serentak dan uji parsial. Pada Tabel 5, uji serentak menghasilkan *likelihood ratio test* sebesar 32,89 dengan df sebanyak 8 dan *p-value* 0,00005. Nilai *p-value* tersebut lebih kecil dari nilai α (0,05), maka diperoleh keputusan tolak H_0 . Artinya, minimal ada satu variabel independen yang berpengaruh signifikan terhadap model. Dari uji parsial diketahui terdapat dua variabel independen yang memiliki nilai *p-value* yang lebih kecil dari nilai α (0,05) sehingga menghasilkan keputusan tolak H_0 . Dapat disimpulkan bahwa variabel frekuensi konsultasi dan radioterapi berpengaruh signifikan terhadap ketahanan hidup pasien kanker otak yang menjalani terapi ECCT di *C-Tech Labs Edwar Technology*.

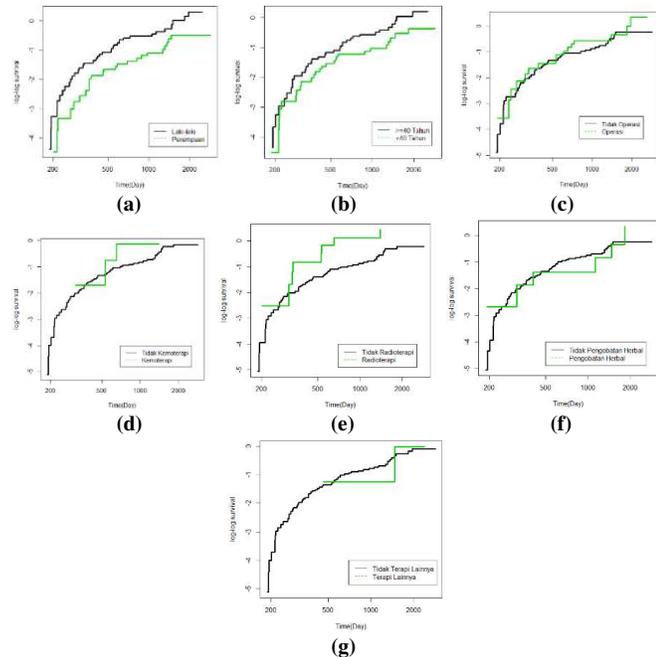
Berdasarkan Tabel 5 diperoleh model *Cox Proportional Hazard* terbaik sebagai berikut.

$$h(t) = h_0(t) \exp [-0,14 \text{ Frekuensi Konsultasi} + 1,12 \text{ Radioterapi}]$$

Dalam model tersebut, tanda negatif pada β frekuensi konsultasi menunjukkan bahwa semakin banyak frekuensi konsultasi maka nilai *hazard ratio* akan semakin rendah.

D. Asumsi *Proportional Hazard*

Dalam pemodelan regresi *Cox proportional hazard*, terdapat asumsi yang harus terpenuhi yaitu asumsi *Proportional Hazard* (PH). Berikut merupakan pengujian asumsi PH menggunakan metode grafik.



Gambar 6. Grafik asumsi PH Berdasarkan (a) Usia, (b) Jenis Kelamin, (c) Operasi, (d) Kemoterapi, (e) Radioterapi, (f) Pengobatan Herbal dan (g) Terapi Lain

Dari ilustrasi plot $\ln[-\ln S(t)]$ pada Gambar 6 dapat diketahui bahwa secara umum plot terlihat sejajar, sehingga mengindikasikan bahwa laju terjadinya kematian pada pasien kanker otak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Untuk memperoleh keputusan yang lebih objektif, maka pemeriksaan asumsi *proportional hazard* dilanjutkan dengan uji *goodness of fit*.

Untuk mengetahui juga apakah asumsi PH sudah terpenuhi maka dilakukan pengujian *goodness of fit* yang hasilnya dapat ditunjukkan pada Tabel 6.

Tabel 6. Hasil Pengujian *Goodness of Fit*

Variabel	chisq	df	p-value
Jenis Kelamin	0.12	1	0.73
Usia	0.006	1	0.94
Frekuensi Konsultasi	2.25	1	0.13
Status Operasi	0.81	1	0.37
Status Kemoterapi	0.29	1	0.59
Status Radioterapi	0.65	1	0.42
Status Pengobatan Herbal	1.13	1	0.29
Status Terapi lain	0.43	1	0.51
Global	4.53	8	0.81

*Digunakan $\alpha = 0.05$

Berdasarkan hasil pengujian pada Tabel 6 maka dapat diketahui bahwa nilai *p-value* dari semua variabel atau faktor yang digunakan lebih melebihi taraf signifikan yaitu 0,05 maka dapat disimpulkan bahwa keputusannya gagal tolak H_0 yang berarti semua variabel atau faktor telah memenuhi asumsi PH.

E. Interpretasi *Hazard Ratio*

Interpretasi model *Cox Proportional Hazard* dilakukan dengan melihat nilai *Hazard Ratio* (HR) berdasarkan variabel independen yang disajikan pada tabel berikut.

Tabel 7. *Hazard Ratio* Regresi *Cox PH*

Variabel	Hazard Ratio
Frekuensi Konsultasi	0,87
Radioterapi	3,03

Berdasarkan Tabel 7, Nilai *Hazard Ratio* (HR) untuk variabel konsultasi adalah 0,87. Nilai tersebut bermakna bahwa setiap bertambahnya 1 kali konsultasi resiko untuk mengalami kematian semakin turun sebesar 0,87 kali. Nilai HR untuk variabel radioterapi adalah 3,03 yang bermakna bahwa pasien kanker otak yang memiliki riwayat radioterapi memiliki resiko untuk meninggal 3 kali lebih besar daripada pasien yang tidak memiliki riwayat radioterapi.

V. KESIMPULAN/RINGKASAN

A. Kesimpulan

Berikut adalah kesimpulan yang didapat berdasarkan hasil analisis menggunakan data ketahanan hidup pasien kanker Otak di *C-Tech Labs Edwar Technology*.

- 1 Karakteristik pasien kanker otak yang menjalani terapi ECCT di *C-Tech Labs Edwar Technology* 56% pasien berusia lebih dari 40 tahun, 53% perempuan, mayoritas pasien tidak melakukan terapi baik operasi, kemoterapi, radioterapi, pengobatan herbal ataupun terapi lainnya, dan rata-rata pasien kanker otak melakukan konsultasi selama menjalani perawatan sebanyak 7 kali.
- 2 Berdasarkan hasil pengujian *log-rank* didapatkan bahwa terdapat perbedaan kurva *survival* pada variabel jenis kelamin, frekuensi konsultasi, dan radioterapi. Akan tetapi, variabel usia pasien, operasi, kemoterapi, pengobatan herbal, dan terapi lain tidak memiliki perbedaan pada kurva *survival*.
- 3 Dari hasil pemodelan regresi *proportional hazard* diperoleh dua variabel yang berpengaruh terhadap waktu *survival* pasien kanker otak yang menjalani terapi ECCT di *C-Tech Labs Edwar Technology* yaitu frekuensi konsultasi dan radioterapi dengan model,

$$h(t) = h_0(t) \exp [-0,14 \text{ Frekuensi Konsultasi} + 1,12 \text{ Radioterapi}]$$

Nilai *Hazard Ratio* (HR) untuk variabel konsultasi adalah 0,87. Nilai tersebut bermakna bahwa setiap bertambahnya 1 kali konsultasi resiko untuk mengalami kematian semakin turun sebesar 0,87 kali. Nilai HR untuk variabel radioterapi adalah 3,03 yang bermakna bahwa pasien kanker otak yang memiliki riwayat radioterapi memiliki resiko untuk meninggal 3 kali lebih besar daripada pasien yang tidak memiliki riwayat radioterapi.

B. Saran

Bagi peneliti, diharapkan untuk penelitian selanjutnya perlu memasukkan faktor lain. Bagi *C-Tech Labs Edwar Technology*, diharapkan melakukan penanganan medis dengan memantau kesehatan pasien kanker otak dengan memperhatikan faktor yang berpengaruh signifikan terhadap *survival time* pasien agar *survival time* pasien lebih optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Cancer Research United Kingdom, "Secondary Brain Tumor," 2017. [Online]. Available: <https://www.cancerresearchuk.org/>. [Accessed 20 Januari 2020].
- [2] T. Willy, "Pengertian Kanker Otak," 20 September 2018. [Online]. Available: <https://www.alodokter.com/kanker-otak>. [Accessed 21 Januari 2020].
- [3] Fujiyanto, "Mengenal Kanker Otak," 4 April 2018. [Online]. Available: yayasankankerindonesia.org/article/mengenal-kanker-otak. [Accessed 17 Januari 2020].
- [4] W. P. Taruno, ECCT (Electro-Capacitive Cancer Therapy), Tangerang: C-Tech Labs Edwar Technology, 2015.
- [5] D. G. Kleinbaum and M. Klein, *Statistics for Biology and Health Survival Analysis: A Self-Learning Text Third Edition*, New York: Springer, 2012.
- [6] F. M. Ippen, A. Mahadevan, E. T. Wong, E. J. Uhlmann, S. Sengupta and E. M. Kasper, "Stereotactic Radiosurgery for Renal Cancer Brain Metastasis: Prognostic Factors and the Role of Whole-Brain Radiation and Surgical Resection," *Journal of Oncology*, 2015.
- [7] F. E. Zunayda, *Analisis Survival Pada Penderita Gagal Ginjal di Unit Hemodialisa RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo*, Surabaya: Institut Teknologi Sepuluh Nopember, 2018.
- [8] A. A. Wijaya, *Analisis Survival Pada Pasien Penderita Sindrom Koroner Akut di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Tahun 2013 Menggunakan Regresi Cox Proportional Hazard*, Surabaya: Institut Teknologi Sepuluh Nopember, 2015.
- [9] D. Hosmer and S. Lemeshow, *Applied Logistic regression 2nd Edition*, New York: John Wiley and Sons, Inc, 2000.
- [10] D. Schoenfeld, *Partial Residual for Proportional Hazard Regression Model*, vol. 69(1), 1982.
- [11] W. Sastrosudarmo, *Kanker The Silent Killer*, Jakarta: Garda Media, 2010.
- [12] Rokom, "Hari Kanker Sedunia 2019," 31 Januari 2019. [Online]. Available: <http://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/fokus-utama/20190131/2329273/hari-kanker-sedunia-2019/>. [Accessed 18 Januari 2020].
- [13] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, "Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tumor Otak," Jakarta, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017.
- [14] C-Tech Labs Edwar Technology, *Phase III Study On Patients*, Tangerang: C-Tech Labs Edwar Technology, 2019.
- [15] D. W. Hosmer, S. Lemeshow and S. May, *Applied Survival Analysis: Regression Modelling of Time Event Data*, New Jersey: John Willey, 2008.