

Analisis Ketahanan Hidup Pasien Kemoterapi Kanker Usus Besar Menggunakan *Stratified Cox Proportional Hazard*

Kevina Windy Arlianni¹, Putri Nurdianti²

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

¹06211940000047, ²06211940000088

e-mail: ¹kevina.arlianni@email.com

Abstrak—Kanker usus besar merupakan salah satu jenis kanker yang menyebabkan kematian. Ketahanan hidup pasien pada stadium lanjut berbeda-beda pada kanker kolorektal sehingga perlu dilakukan adanya analisis ketahanan hidup pada pasien yang menderita kanker kolorektal. Dilakukan analisis *Stratified Cox Proportional Hazard* dan didapatkan hasil bahwa terdapat banyak pasien yang mengalami event dengan median waktu survival 2351 hari dimana mayoritas mendapat treatment lama, laki-laki, usia > 50 tahun, penyebaran kanker di serosa, dan lama waktu operasi singkat. Hasil uji log-rank menunjukkan bahwa kurva KM variabel *Sex* dan *Age* menunjukkan kecenderungan bertahan hidup yang tidak berbeda signifikan. Melalui uji asumsi PH diketahui bahwa variabel *Sex* tidak memenuhi asumsi PH. Model terbaik untuk kasus ketahanan hidup pada pasien kanker usus besar yaitu model *Stratified Cox Proportional Hazard* tanpa interaksi dengan variabel rx (treatment), extent (penyebaran local) dan surg (durasi operasi).

Kata Kunci—Kanker Usus Besar, *Stratified Cox Proportional Hazard*, Waktu survival

I. PENDAHULUAN

KANKER usus besar merupakan suatu penyakit yang disebabkan pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh tidak normal (tumbuh sangat cepat dan tidak terkendali), menginfiltrasi/merembes, dan menekan jaringan tubuh sehingga mempengaruhi organ tubuh [1]. Kanker merupakan salah satu penyakit yang banyak menimbulkan kesengsaraan dan kematian pada manusia. Menurut data WHO (*World Health Organization*) tahun 2015 [2], terhitung ada 8,8 juta kematian akibat kanker dan kanker kolorektal sendiri menempati posisi ketiga dengan 774.000 kematian.

Terdapat perbedaan gejala pada tiap pasien kanker usus besar dan gejala yang mirip dengan penyakit lain. Inilah yang membuat banyak pasien kanker kolorektal tidak menyadari bahwa dirinya terkena penyakit kanker kolorektal, pasien ke rumah sakit setelah dalam keadaan stadium lanjut dan mengakibatkan upaya pengobatan menjadi sulit dilakukan [3].

Ketahanan hidup pasien pada stadium lanjut kanker kolorektal berbeda-beda sehingga perlu dilakukan adanya analisis ketahanan hidup pada pasien yang menderita kanker kolorektal. Hal ini bertujuan untuk mengetahui faktor apa saja yang memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker usus besar. Salah satu metode survival yang dapat digunakan dalam

penelitian ini yaitu *Stratified Cox Proportional Hazard*.

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Usus Besar

Kanker usus besar merujuk kepada adanya tumor ganas yang ditemukan pada kolon dan rektum. Kolon dan rektum merupakan bagian dari usus besar pada sistem pencernaan yang berperan sebagai penghasil energi bagi tubuh dan membuang zat-zat yang tidak diperlukan [4]. Jenis kanker usus besar yang umum terjadi adalah *carcinoma* dan *lymphoma*. *Carcinoma* kolorektal yang umumnya ditemukan pada lansia merupakan keganasan pada kolon atau rektum yang berasal dari epitelial [5]. *Lymphoma* adalah jenis kanker yang berpengaruh terhadap sistem kekebalan tubuh dan biasanya dimulai dari kelenjar getah bening. Namun, hampir 40% *lymphoma* timbul di tempat selain kelenjar limfe dan usus merupakan salah satu lokasi yang sering [6].

B. Waktu Survival

Waktu *survival* menunjukkan waktu seseorang dapat *survive* dalam periode pengamatan tertentu, sedangkan *event* merupakan suatu kegagalan yang disebabkan oleh kematian, kekambuhan, dan peristiwa lain. Untuk mendefinisikan status *event* apakah gagal atau sensor dilambangkan dengan d dimana $d=1$ menunjukkan gagal dan $d=0$ menunjukkan sensor [7].

C. Data Tersensor

Data tersensor terjadi ketika data yang tercatat tidak diketahui secara pasti waktu *survival* sebenarnya [7]. Dalam analisis *survival*, terdapat tiga tipe penyensoran yaitu sensor kanan apabila tidak diketahui secara pasti waktu *survival* seorang individu, sensor kiri apabila waktu awal dari individu yang diamati tidak diketahui, dan sensor interval apabila waktu *survival* berada dalam rentang waktu tertentu.

D. Fungsi Survival dan Fungsi Hazard

Fungsi *survival* atau $S(t)$ didefinisikan sebagai peluang seorang individu dapat bertahan hidup dengan waktu *survival* sampai waktu t ($t > 0$) sedangkan fungsi *hazard* atau $h(t)$ didefinisikan sebagai kelajuan suatu individu mengalami kejadian dalam interval waktu t hingga $t+\Delta t$ dengan syarat individu masih bertahan hidup hingga waktu t . Fungsi *survival* $S(t)$ dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$S(t) = P(T \geq t) \quad (1)$$

Fungsi *survival* dapat dinyatakan berdasarkan definisi dari fungsi distribusi kumulatif $F(t)$ sebagai,

$$\begin{aligned} S(t) &= 1 - P(T \leq t) \\ S(t) &= 1 - F(t) \end{aligned} \quad (2)$$

Fungsi *hazard* dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$h(t) = \lim_{\Delta t} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (3)$$

Apabila fungsi distribusi peluang ketika T adalah variabel *random* yang menunjukkan waktu *survival* dilambangkan dengan $f(t)$, maka fungsi kepadatan peluang dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$f(t) = \lim_{\Delta t} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} \quad (4)$$

Fungsi kumulatifnya dinyatakan sebagai berikut.

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(u) du \quad (5)$$

Apabila dihubungkan dengan teori peluang, hubungan antara fungsi *survival* dengan fungsi *hazard* dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$P(A | B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} \quad (6)$$

Dengan A adalah fungsi *survival* dan B adalah fungsi *hazard*. Apabila T adalah variabel *random* yang melambangkan waktu *survival*, maka persamaannya dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$\begin{aligned} h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \\ h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, T \geq t)}{P(T \geq t) \cdot \Delta t} \\ h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{S(t) \cdot \Delta t} \\ h(t) &= \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} \\ h(t) &= \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(T < t + \Delta t) - P(T < t)}{\Delta t} \\ h(t) &= \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \\ h(t) &= \frac{f(t)}{S(t)} \end{aligned} \quad (7)$$

Apabila $F(t) = 1 - S(t)$, maka $f(t) = \frac{d(F(t))}{dt} = \frac{d(1 - S(t))}{dt}$.

Oleh karena itu, fungsi *hazard* juga dapat dinyatakan dengan persamaan sebagai berikut [7].

$$\begin{aligned} h(t) &= \frac{\left(\frac{d(1 - S(t))}{dt} \right)}{S(t)} \\ h(t) &= \frac{\left(\frac{-d(S(t))}{dt} \right)}{S(t)} \\ -h(t)dt &= \frac{1}{S(t)} d(S(t)) \end{aligned} \quad (8)$$

E. Pengujian Kaplan-Meier dan Log Rank

Metode Kaplan-Meier didasarkan pada waktu kelangsungan hidup individu dengan asumsi bahwa data sensor independen terhadap waktu kelangsungan hidup [7]. Analisis Kaplan-Meier digunakan untuk menaksir fungsi *survival*. Persamaan umum dari fungsi *survival* untuk membentuk kurva *survival* Kaplan-Meier diberikan sebagai berikut.

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \prod_{i=1}^{j-1} \hat{P}_r(T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}) \times \hat{P}_r(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)}) \quad (9)$$

Uji Log Rank termasuk statistik nonparametric yang digunakan ketika data miring ke kanan. Uji Log Rank digunakan untuk membandingkan kurva Kaplan-Meier untuk kelompok yang berbeda [7]. Hipotesis yang digunakan dalam pengujian diberikan sebagai berikut.

H_0 : tidak ada perbedaan kurva *survival* pada kelompok yang berbeda

H_1 : ada perbedaan kurva *survival* pada kelompok yang berbeda

Statistik uji yang digunakan pada uji Log Rank diberikan sebagai berikut.

$$\chi^2_{hitung} = \sum_{i=1}^G \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (10)$$

dimana

$$O_i - E_i = \sum_{j=1}^h (m_{ij} - e_{ij}) \quad (11)$$

$$e_{ij} = \left(\frac{n_{ij}}{\sum_{i=1}^G n_{ij}} \right) \left(\sum_{i=1}^G m_{ij} \right) \quad (12)$$

dengan

O_i : nilai observasi individu kelompok ke- i

E_i : nilai ekspektasi individu kelompok ke- i

m_{ij} : jumlah objek yang mengalami event

pada waktu ke- t dan kelompok ke- i

n_{ij} : jumlah objek yang masih bertahan hidup

pada waktu ke- t dan kelompok ke- i

e_{ij} : nilai ekspektasi pada waktu ke- t dan kelompok ke- i

n : banyaknya observasi

G : banyaknya kelompok

f : failure event (1,2,...,h)

i : 1,2,...,G

Kesimpulan: Tolak H_0 , jika $\chi^2 > \chi^2_{\alpha, G-1}$

F. Asumsi Proportional Hazard

Apabila suatu keadaan memiliki nilai *hazard ratio* yang konstan terhadap waktu, maka keadaan tersebut dikatakan memenuhi asumsi *proportional hazard* [7]. Ada tiga pendekatan yang dapat digunakan untuk mengetahui apakah suatu keadaan memenuhi asumsi *proportional hazard*, namun pada penelitian ini hanya digunakan dua pendekatan yaitu pendekatan grafik menggunakan grafik $-\ln(-\ln(S(t)))$ dan pendekatan *goodness of fit* dengan melakukan pengujian korelasi antara residual *schoenfeld* yang diperoleh dari model

Cox PH dengan waktu *survival* yang telah diurutkan dari yang terkecil sampai yang terbesar.

G. Model Cox Proportional Hazard

Model Cox *Proportional Hazard* yang digunakan dalam menganalisis data *survival* merupakan model semiparametrik karena tidak memerlukan informasi mengenai distribusi data waktu *survival* [7]. Dari model Cox *proportional hazard* dapat diketahui hubungan antara variabel prediktor dengan variabel respon melalui fungsi *hazard*-nya. Model Cox *proportional hazard* diberikan sebagai berikut.

$$h(t, x) = h_0(t) \exp\left(\sum_k^p \beta_k X_k\right) \quad (13)$$

dimana

$$x = [x_1, x_2, \dots, x_p]$$

$h_0(t)$ adalah fungsi *baseline hazard*

H. Model Cox Stratifikasi

Model Cox stratifikasi digunakan apabila variabel independen tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Pada variabel independen yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* akan dilakukan modifikasi berupa menstratifikasi variabel tersebut. Variabel independen yang memenuhi asumsi *proportional hazard*, dimasukkan kedalam model sedangkan yang tidak memenuhi tidak masuk kedalam model dan menjadi variabel stratifikasi Z^* [7].

I. Pengujian Interaksi Pada Model Cox Stratifikasi

Uji *Likelihood Ratio* (LR) digunakan untuk menguji adanya interaksi pada model Cox stratifikasi dengan membandingkan statistik *log likelihood* untuk model interaksi dan tanpa interaksi [7]. Hipotesis dari uji LR diberikan sebagai berikut.

H_0 : tidak ada interaksi antara variabel stratifikasi dengan variabel independen yang masuk dalam model

H_1 : ada interaksi antara variabel stratifikasi dengan variabel independen yang masuk dalam model

Statistik uji yang digunakan diberikan sebagai berikut.

$$LR = -2 \ln L_R - (-2 \ln L_F) \quad (14)$$

dimana

L_R : Likelihood tanpa interaksi

L_F : Likelihood dengan interaksi

Kesimpulan: Tolak H_0 jika $LR > \chi^2_{p(k^*-1)}$

J. Model Cox Stratifikasi Tanpa Interaksi

Model Cox stratifikasi tanpa interaksi merupakan model umum dari model Cox stratifikasi yang menunjukkan tidak adanya interaksi antara variabel independen yang masuk kedalam model dengan variabel stratifikasi. Persamaan model Cox stratifikasi tanpa interaksi diberikan sebagai berikut [7].

$$h_g(t, x) = h_{0g}(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k) \quad (15)$$

dimana

$g = 1, 2, \dots, k^*$

k^* = jumlah kategori dalam variabel stratifikasi

h_{0g} = fungsi *baseline hazard*

K. Hazard Ratio

Nilai *hazard ratio* dalam model Cox stratifikasi sama pada setiap kategori variabel stratifikasi disebabkan oleh koefisien dari x_1, x_2, \dots, x_p yang juga sama. Persamaan *hazard ratio* model Cox stratifikasi diberikan sebagai berikut [7].

$$HR = \frac{\hat{h}(t, x^*)}{\hat{h}(t, x)} = \frac{\hat{h}_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^p \beta_i x_i^*\right)}{\hat{h}_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^p \beta_i x_i\right)} \quad (16)$$

dimana

$x^* = [x_1^*, x_2^*, \dots, x_p^*]$: himpunan variabel independen untuk individu kategori satu

$x = [x_1, x_2, \dots, x_p]$: himpunan variabel independen untuk individu dengan kategori berbeda

L. Pengujian Signifikansi Parameter

Pengujian signifikansi parameter terdiri dari pengujian serentak dan pengujian parsial. Pengujian parameter yang dilakukan setelah mendapatkan model diberikan sebagai berikut [8].

1. Uji Serentak

Hipotesis pengujian serentak diberikan sebagai berikut.

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0$$

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

Statistik uji yang digunakan diberikan sebagai berikut.

$$G^2 = -2 \ln \frac{L(\hat{\omega})}{L(\hat{\Omega})} \quad (17)$$

dengan

$L(\hat{\omega})$: nilai *likelihood* untuk model tanpa variabel prediktor

$L(\hat{\Omega})$: nilai *likelihood* untuk model dengan variabel prediktor

Kesimpulan: Tolak H_0 apabila $G^2 > \chi^2_{\alpha, p}$

2. Uji Parsial

Hipotesis yang digunakan pada uji parsial diberikan sebagai berikut.

$$H_0 : \beta_j = 0$$

$$H_1 : \beta_j \neq 0$$

Statistik uji yang digunakan diberikan sebagai berikut.

$$W^2 = \frac{(\hat{\beta}_j)^2}{(SE(\hat{\beta}_j))^2} \quad (18)$$

Kesimpulan: Tolak H_0 jika $W^2 > \chi^2_{\alpha, 1}$

M. Model Cox Stratifikasi dengan Interaksi

Model Cox stratifikasi dengan interaksi antara variabel stratifikasi Z^* dengan variabel X ditunjukkan dalam persamaan matematis sebagai berikut.

$$h_g(t, x) = h_{0g}(t) \exp(\beta_{1g} x_1 + \beta_{2g} x_2 + \dots + \beta_{pg} x_p) \quad (19)$$

dengan $g = 1, 2, \dots, k^*$. Alternatif model dengan interaksi menurut [7] juga dapat dituliskan dengan cara sebagai berikut.

- Menggunakan perkalian yang melibatkan Z^*
- Mendefinisikan variabel *dummy* dari Z^* yaitu $Z_1^*, Z_2^*, \dots, Z_{k-1}^*$
- Membuat perkalian $Z_i^* \times x_j$, dimana $i = 1, 2, \dots, k^* - 1$ dan $j = 1, 2, \dots, p$

III. METODE PENELITIAN

A. Sumber Data

Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder yang diambil dari website [r-data.pmagunia.com](https://r-data.pmagunia.com/dataset/r-dataset-package-survival-colon) (<https://r-data.pmagunia.com/dataset/r-dataset-package-survival-colon>) tentang data pasien kanker usus besar yang berkaitan dengan kemoterapi untuk kanker usus besar. Jumlah data sebanyak 1858 data dengan

B. Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan pada penelitian adalah sebagai berikut.

Tabel 1. Variabel penelitian

Variabel	Tipe Data	Keterangan
Time	Numerik	Waktu survival pasien kanker usus besar hingga meninggal (hari)
Status	Kategorik	1 = event (meninggal) 0 = sensor
Rx	Kategorik	Treatment 0 = Levamisole 1 = Observation 2 = Levamisole+5FU
Sex	Kategorik	Jenis Kelamin 1 = Laki-laki 2 = Perempuan
Age	Kategorik	Umur 1 = <50 tahun 0 = ≥ 50 tahun
Extent	Kategorik	Penyebaran Lokal 1 = submucosa 2 = otot 3 = serosa 4 = berdekatan
Surg	Kategorik	Durasi Operasi 0 = pendek 1 = panjang

C. Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini dapat disajikan sebagai berikut

Tabel 2. Data

	time	status	rx	sex	age	extent	surg
1	1521	1	2	1	1	3	0
2	968	1	2	1	1	3	0
3	3087	0	2	1	0	3	0
4	3087	0	2	1	0	3	0

5	963	1	0	0	0	2	0
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
1854	851	1	1	1	0	3	0
1855	2072	1	2	0	1	3	1
1856	2072	0	2	0	1	3	1
1857	1820	0	1	0	0	3	0
1858	1820	0	1	0	0	3	0

D. Langkah Penelitian

Langkah-langkah penelitian yang dilakukan dalam praktikum ini adalah sebagai berikut.

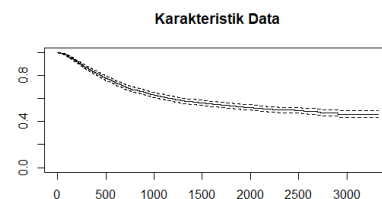
- Mengumpulkan data
- Melakukan analisis deskriptif data
- Membuat kurva survival dengan Kaplan Meier
- Menguji perbedaan kurva survival dengan uji Log-Rank
- Memeriksa asumsi proportional hazard pada faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker usus besar
- Memodelkan ketahanan hidup pasien kanker usus besar menggunakan *Stratified Cox Proportional Hazard* dengan interaksi dan tanpa interaksi.
- Melakukan pengujian parameter model secara serentak dan parsial pada model terbaik.
- Menghitung rasio kegagalan (*Hazard Ratio*)
- Menarik kesimpulan dan saran

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dan pembahasan mengenai *Stratified Cox Proportional Hazard* pada kasus ketahanan hidup pasien kanker usus besar adalah sebagai berikut.

A. Karakteristik Data

Pada pembahasan awal, diberikan gambaran karakteristik pasien kemoterapi kanker usus besar stadium B/C berdasarkan jenis perlakuan, jenis kelamin, usia, lokasi penyebaran, dan lamanya operasi hingga registrasi. Karakteristik umum pasien diberikan sebagai berikut.



Gambar 1. Kurva karakteristik variabel respon

Terlihat dari Gambar 1 bahwa kurva turun cepat sehingga ada indikasi bahwa terdapat banyak pasien yang mengalami *event* atau meninggal.

Tabel 3. Karakteristik variabel respon

N	Events	Median
1858	920	2351

Berdasarkan Tabel 3 diperoleh bahwa dari 1858 pasien, ada sebanyak 920 pasien yang mengalami *event* atau meninggal dengan median waktu *survival* sebesar 2351 hari.

Tabel 4. Karakteristik variabel jenis perlakuan

Treatment (Rx)	Censoring Status		Total
	Censor	Event	
Lev	15.4%	17.9%	33.4%
Lev+5FU	19.7%	13%	32.7%
Obs	15.3%	18.6%	33.9%
Total	50.5%	49.5%	100%

Dari Tabel 4 diketahui bahwa mayoritas pasien menerima perlakuan jenis lama (observasi) yaitu sebanyak 33.9% dimana proporsi pasien meninggal yang mendapatkan perlakuan jenis tersebut lebih banyak daripada yang hidup (sensor). Sementara itu, pasien yang mendapatkan perlakuan jenis Lev+5FU memiliki proporsi paling sedikit yaitu 32.7% namun proporsi pasien yang meninggal lebih kecil daripada proporsi pasien yang hidup (sensor). Selain itu, perlakuan Lev+5FU juga menyumbang persentase kematian paling sedikit dibandingkan jenis perlakuan lainnya.

Tabel 5. Karakteristik variabel jenis kelamin

Jenis Kelamin	Censoring Status		Total
	Censor	Event	
Perempuan	24%	23.9%	47.9%
Laki-laki	26.5%	25.6%	52.1%
Total	50.5%	49.5%	100%

Pada Tabel 5 diketahui bahwa mayoritas pasien berjenis kelamin laki-laki (52.1%) dan proporsi laki-laki yang meninggal lebih tinggi daripada proporsi yang hidup (sensor) sedangkan pada pasien perempuan proporsi hidup (sensor) lebih tinggi daripada proporsi yang meninggal.

Tabel 6. Karakteristik variabel usia

Usia	Censoring Status		Total
	Censor	Event	
≥ 50	41.2%	39.1%	80.3%
< 50	9.3%	10.4%	19.7%
Total	50.5%	49.5%	100%

Tabel 6 menunjukkan bahwa mayoritas pasien kemoterapi kanker usus besar berusia lebih dari 50 tahun (80.3%) namun pada kelompok usia ini pasien yang meninggal proporsinya lebih sedikit dibandingkan yang hidup (sensor). Sementara itu, pada kelompok usia dibawah 50 tahun proporsi pasien yang meninggal lebih banyak. Akan tetapi, kelompok usia lebih dari 50 tahun menyumbang persentase kematian lebih banyak dibandingkan kelompok usia kurang dari 50 tahun.

Tabel 7. Karakteristik variabel lokasi penyebaran lokal

Lokasi	Censoring Status		Total
	Censor	Event	
Submucosa	1.8%	0.5%	2.3%
Muscle	7.6%	3.8%	11.4%
Serosa	39.6%	42.1%	81.7%
Contiguous Structure	1.5%	3.1%	4.6%

Total	50.5%	49.5%	100%
-------	-------	-------	------

Berdasarkan Tabel 7, didapatkan bahwa mayoritas sel kanker pasien kemoterapi kanker usus besar stadium B/C menyebar di daerah jaringan serosa yaitu sebanyak 81.7% pasien. Persentase kematian pasien dengan penyebaran sel kanker di jaringan serosa lebih tinggi dibandingkan persentase pasien yang hidup (sensor). Jaringan lain dengan sebaran sel kanker terbanyak lainnya adalah jaringan otot, namun persentase kematiannya lebih rendah daripada persentase hidup (sensor). Sel kanker yang menyebar di jaringan *contiguous structure* hanya 4.6% namun persentase kematiannya lebih tinggi dibandingkan persentase hidup (sensor) sedangkan hanya 2.3% pasien kemoterapi yang kankernya menyebar ke jaringan submucosa dimana persentase kematiannya lebih rendah dibandingkan persentase yang hidup (sensor).

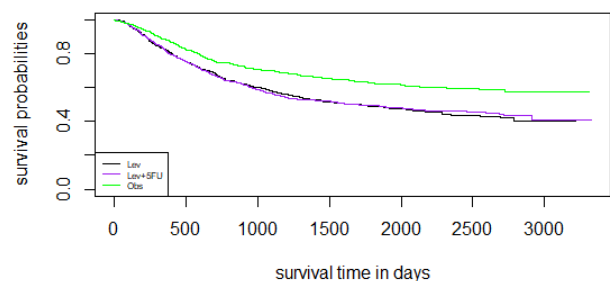
Tabel 8. Karakteristik variabel lama waktu operasi sampai registrasi

Lama Waktu	Censoring Status		Total
	Censor	Event	
Singkat	38.8%	34.6%	73.4%
Panjang	11.7%	14.9%	26.6%
Total	50.5%	49.5%	100%

Pada Tabel 8, terlihat bahwa mayoritas lama waktu operasi sampai registrasi pasien adalah singkat yaitu sebanyak 73.4% dimana pada pasien yang lama waktu operasi hingga registrasinya masuk pada kategori ini memiliki persentase kematian lebih rendah dibandingkan persentase yang hidup (sensor) sedangkan pasien dengan lama waktu operasi hingga registrasi panjang memiliki persentase kematian lebih besar dibandingkan yang hidup (sensor). Adapun, persentase kematian pada lama waktu operasi hingga registrasi panjang lebih banyak.

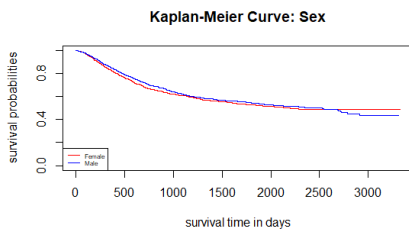
B. Kurva Kaplan-Meier

Kurva *survival* Kaplan-Meier digunakan untuk mengetahui karakteristik kurva *survival* pasien kanker usus besar berdasarkan faktor-faktor yang diduga berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien.

Kaplan-Meier Curve: Rx**Gambar 2.** Kurva Kaplan-Meier treatment

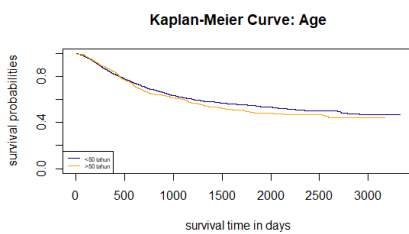
Gambar 2 menunjukkan bahwa kurva observasi paralel dengan kurva Lev dan kurva Lev+5FU sedangkan antara kurva Lev dan kurva Lev+5FU secara visual terlihat berpotongan sehingga ada indikasi bahwa antara perlakuan Lev dan Lev+5FU tidak terdapat perbedaan signifikan sedangkan

antara perlakuan observasi dengan Lev dan Lev+5FU terdapat perbedaan yang signifikan.



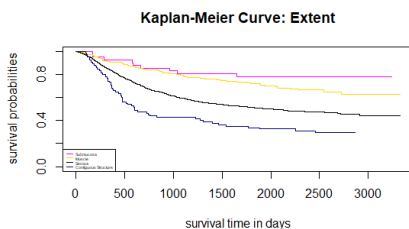
Gambar 3. Kurva Kaplan-Meier jenis kelamin

Berdasarkan Gambar 3, terlihat bahwa antara kurva jenis kelamin laki-laki dan perempuan saling berpotongan sehingga terdapat kecenderungan bahwa tidak ada perbedaan waktu *survival* yang signifikan diantara kedua jenis kelamin.

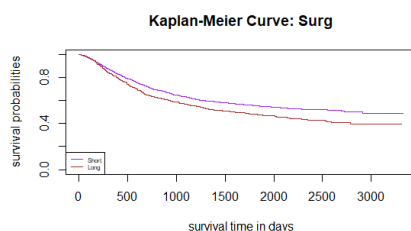


Gambar 4. Kurva Kaplan-Meier usia

Dari Gambar 4, terlihat bahwa kurva usia lebih dari 50 tahun berpotongan dengan kurva usia dibawah 50 tahun yang mengindikasikan adanya kecenderungan bahwa usia tidak berpengaruh signifikan terhadap perbedaan waktu *survival* pasien.



Gambar 5. Kurva Kaplan-Meier lokasi penyebaran lokal
Pada Gambar 5 terlihat bahwa antara keempat kurva paralel sehingga menunjukkan adanya kecenderungan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara waktu *survival* pasien yang kankernya menyebar di jaringan submucosa, otot, serosa, dan *contiguous structure*.



Gambar 6. Kurva Kaplan-Meier lama waktu operasi hingga registrasi

Dari Gambar 6 dapat dilihat bahwa kurva lama waktu singkat dan kurva lama waktu panjang tidak saling berpotongan yang menunjukkan adanya kecenderungan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara lama waktu singkat dan lama waktu panjang.

C. Log Rank

Uji log rank digunakan untuk membandingkan kurva *survival* pada beberapa grup yang berbeda. Uji log rank untuk setiap variabel diberikan sebagai berikut.

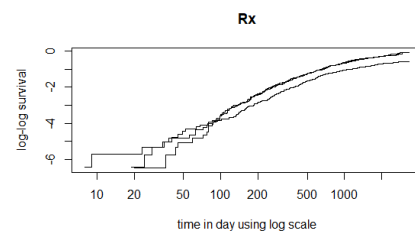
Tabel 9. Uji log rank

Variabel	P-value
Treatment (Rx)	5e-08
Jenis Kelamin	0.6
Usia	0.2
Lokasi Penyebaran	2e-12
Lama Waktu Operasi	6e-04

Pada Tabel 9, nilai p-value dari variabel jenis perlakuan <0.05 sehingga dapat dikatakan bahwa terdapat beda signifikan antara perlakuan observasi, Lev, dan Lev+5FU terhadap waktu *survival* pasien meskipun pada grafik terlihat bahwa kurva Lev dan Lev+5FU berpotongan. Hasil uji log rank untuk variabel jenis kelamin, usia, lokasi penyebaran lokal, dan lama waktu operasi hingga registrasi sama dengan hasil yang diperoleh melalui metode grafik dimana kurva antar jenis kelamin tidak berbeda signifikan, kurva antara kategori usia tidak berbeda signifikan, kurva antara kategori lokasi penyebaran lokal berbeda signifikan dan kurva antara kategori lama waktu operasi hingga registrasi berbeda signifikan.

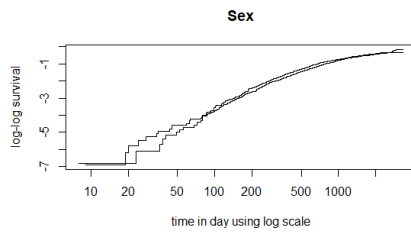
D. Asumsi PH

Pengujian asumsi *proportional hazard* (PH) dilakukan untuk memeriksa apakah faktor-faktor yang diduga berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien kanker usus besar independen terhadap waktu. Uji asumsi PH untuk setiap variabel pada penelitian ini digunakan dua metode yaitu grafik dan uji *goodness of fits*, hasilnya diberikan sebagai berikut.



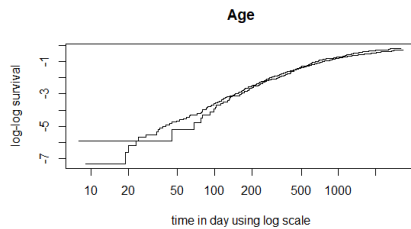
Gambar 7. Log-log survival treatment (rx)

Pada Gambar 7, secara visual terlihat adanya perpotongan antara dua kurva yang mengindikasikan bahwa asumsi PH untuk variabel jenis treatment (Rx) tidak terpenuhi.



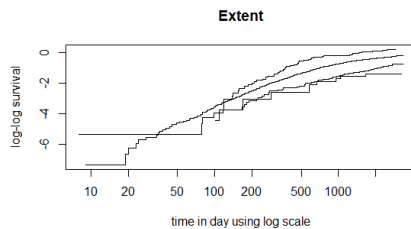
Gambar 8. Log-log survival jenis kelamin

Berdasarkan Gambar 8, terlihat bahwa kedua kurva saling berpotongan yang menunjukkan adanya kemungkinan bahwa variabel jenis kelamin tidak memenuhi asumsi PH.



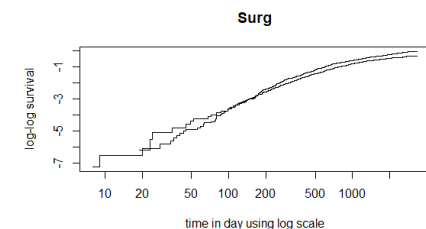
Gambar 9. Log-log survival usia

Dari Gambar 9, terlihat bahwa terdapat perpotongan antara kedua kurva yang mengindikasikan bahwa asumsi PH tidak terpenuhi pada variabel usia.



Gambar 10. Log-log survival lokasi penyebaran lokal

Secara visual terlihat pada Gambar 10 bahwa terdapat perpotongan antara beberapa kurva pada variabel lokasi penyebaran lokal sehingga terdapat indikasi bahwa variabel lokasi penyebaran lokal tidak memenuhi asumsi PH.



Gambar 11. Log-log survival lama waktu operasi hingga registrasi

Terlihat pada Gambar 11, adanya perpotongan antara kedua kurva yang menunjukkan adanya kemungkinan bahwa variabel lama waktu operasi hingga registrasi tidak memenuhi asumsi PH.

Setelah dilakukan pengecekan asumsi menggunakan grafik, dilanjutkan dengan melakukan pengujian *goodness of fit* untuk

mengkonfirmasi dugaan yang diperoleh dari analisis grafik log-log survival. Uji *goodness of fit* diberikan sebagai berikut.

Tabel 10. Uji asumsi PH

Variabel	Chi-sq	df	P-value
Rx	1.098	1	0.295
Sex	6.435	1	0.011
Usia	0.189	1	0.664
Extent	1.724	1	0.189
Surg	0.514	1	0.473

Berdasarkan Tabel 10, diperoleh bahwa hasil uji *goodness of fit* memberikan hasil yang berbeda dengan metode grafik dimana pada metode grafik diduga bahwa semua variabel tidak memenuhi asumsi PH namun pada uji *goodness of fit* hanya variabel jenis kelamin saja yang tidak memenuhi asumsi PH. Oleh karena itu, untuk melakukan pemodelan, variabel jenis kelamin akan distratakan.

E. Pemodelan

Hasil asumsi *Proportional Hazard* menunjukkan bahwa variabel sex tidak memenuhi asumsi *Proportional Hazard* sehingga dilakukan pemodelan lanjut dari *Cox Proportional Hazard* yaitu *Stratified Cox Proportional Hazard*. Berikut adalah hasil estimasi parameter dengan variabel sex sebagai strata.

Tabel 11. Estimasi Parameter Model 1 *Stratified Cox PH*

Variabel	Koefisien	Exp(koef)	SE(koef)	p-value
Age	0,08798	1.09197	0,08092	0.27690
Rx	-0,20187	0.81720	0,04035	5.64e-07
Extent	0,5691	1.76668	0,07743	1.98e-13
Surg	0,23196	1.26107	0,07201	0.00128
Likelihood Ratio	98.5			<2e-16

Uji serentak menyimpulkan bahwa terdapat minimal satu variabel yang berpengaruh signifikan karena nilai p-value pada LRT bernilai < 0,05. Lalu dilakukan uji parsial dan didapatkan hasil sebagai berikut.

Tabel 12. Uji Parsial Parameter Model 1 *Stratified Cox PH*

Variabel	W_{hit}^2	p-value	Keputusan	Kesimpulan
Age	1,182105	0.27690	Gagal Tolak H_0	Tidak Signifikan
Rx	25,02975	5.64e-07	Tolak H_0	Signifikan
Extent	54,02051	1.98e-13	Tolak H_0	Signifikan
Surg	10,37625	0.00128	Tolak H_0	Signifikan

Variabel age atau umur secara parsial tidak signifikan terhadap model sehingga dieliminasi dari model. Pemodelan dilakukan lagi menggunakan variabel rx, extent, surg dan dengan strata sex.

Tabel 13. Estimasi Parameter Model 2 *Stratified Cox PH*

Variabel	Koefisien	Exp(koef)	SE(koef)	p-value
----------	-----------	-----------	----------	---------

Rx	-0,20212	0.81700	0,04035	5.47e-07
Extent	0,5724	1.77251	0,07746	1.48e-13
Surg	0,23224	1.26142	0,07201	0.00126
Likelihood Ratio	97.34			<2e-16

Uji serentak menyimpulkan bahwa terdapat minimal satu variabel yang berpengaruh signifikan karena nilai p-value pada LRT bernilai < 0,05. Lalu dilakukan uji parsial dan didapatkan hasil sebagai berikut.

Tabel 14. Uji Parsial Parameter Model 2 *Stratified Cox PH*

Variabel	W_{hit}^2	p-value	Keputusan	Kesimpulan
Rx	25,09178	5.47e-07	Tolak H_0	Signifikan
Extent	54,60649	1.48e-13	Tolak H_0	Signifikan
Surg	10,40132	0.00126	Tolak H_0	Signifikan

Semua variabel telah signifikan terhadap model 2 *Stratified Cox Proportional Hazard*. Model 2 akan dibandingkan dengan model interaksi antara variabel strata dengan variabel rx, extent dan surg.

Uji Interaksi adalah uji yang dilakukan untuk mengetahui apakah ada interaksi antara variabel strata dengan variabel di dalam model. Berikut adalah hipotesis yang digunakan dengan H_0 : Model tanpa interaksi lebih baik sedangkan H_1 : Model dengan interaksi lebih baik. Taraf signifikansi yang digunakan adalah 5%. Statistik ujinya pada persamaan 14. Berikut adalah output hasil perhitungan dengan bantuan software R.

Tabel 15. Uji Interaksi Model *Stratified Cox PH*

Model	lnL	df	p-value
Tanpa Interaksi	-5918.98		
Dengan Interaksi	-5914.346	3	0.0259

Nilai Chi-Square tabel adalah 7,851 dan Nilai LR sebesar 9,2686 sehingga tolak H_0 , artinya ada interaksi antara variabel Sex dengan variabel prediktor dalam model. Model 3 merupakan model interaksi *Stratified Cox PH*. Berikut adalah hasil estimasi parameter hasil software R.

Tabel 16. Estimasi Parameter Model 3 *Stratified Cox PH*

Variabel	Koefisien	Exp(koef)	SE(koef)	p-value
rx	-0,11015	0.89570	0,05679	0.05242
extent	0,42017	1.52222	0,10519	6.48e-05
surg	0,30941	1.36262	0,10318	0.00271
rx:sex	-0,17472	0.83969	0,08125	0.03151
extent:sex	0,2934	1.34097	0,15439	0.05738
surg:sex	-0,13986	0.86948	0,1441	0.33176

Likelihood Ratio	106.6	<2e-16
------------------	-------	--------

Uji serentak menyimpulkan bahwa terdapat minimal satu variabel yang berpengaruh signifikan karena nilai p-value pada LRT bernilai < 0,05. Lalu dilakukan uji parsial dan didapatkan hasil sebagai berikut.

Tabel 17. Uji Parsial Parameter Model 3 *Stratified Cox PH*

Variabel	W_{hit}^2	p-value	Keputusan	Kesimpulan
rx	3,762056	0.05242	Gagal Tolak H_0	Tidak Signifikan
extent	15,95516	6.48e-05	Tolak H_0	Signifikan
surg	8,992442	0.00271	Tolak H_0	Signifikan
rx:sex	4,62422	0.03151	Tolak H_0	Signifikan
extent:sex	3,611452	0.05738	Gagal Tolak H_0	Tidak Signifikan
surg:sex	0,942018	0.33176	Gagal Tolak H_0	Tidak Signifikan

Terdapat variabel interaksi yang tidak signifikan. Hal ini disebabkan oleh tidak adanya interaksi antara variabel independen dengan variabel stratifikasi. (Z^*). Artinya sex sebagai variabel stratifikasi tidak berinteraksi dengan variabel independen yang masuk model dalam mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker usus besar. Sehingga model regresi Cox stratifikasi dengan interaksi tidak cocok untuk memodelkan data ketahanan hidup pasien kanker usus besar.

F. Model Terbaik

Model terbaik untuk kasus ketahanan hidup pada pasien kanker usus besar yaitu model *Stratified Cox Proportional Hazard* tanpa interaksi (Model 2). Dengan bantuan SAS didapatkan estimasi parameter sebagai berikut.

Tabel 18. Estimasi Parameter Model 2 *Stratified Cox PH*

Variables in the Equation						
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
rx			32.447	2	.000	
rx(1)	.431	.084	26.216	1	.000	1.539
rx(2)	.425	.085	25.128	1	.000	1.530
extent			54.140	3	.000	
extent(1)	-1.555	.359	18.772	1	.000	.211
extent(2)	-1.175	.178	43.405	1	.000	.309
extent(3)	-.527	.137	14.831	1	.000	.591
surg	-.241	.072	11.181	1	.001	.785

Persamaan untuk $g=1$ yaitu kategori Sex laki-laki adalah sebagai berikut

$$\hat{h}_1(t) = \hat{h}_{01}(t) \exp[0,431Rx(1) + 0.425Rx(2) - 1.55Extent(1) - 1.1175Extent(2) - 0.527Extent(3) - 0.241Surg]$$

untuk $g=2$ yaitu kategori Sex perempuan

$$\hat{h}_1(t) = \hat{h}_{02}(t) \exp[0,431Rx(1) + 0.425Rx(2) - 1.55Extent(1) - 1.1175Extent(2) - 0.527Extent(3) - 0.241Surg]$$

G. Hazard Ratio

Berdasarkan nilai Hazard Ratio pada Tabel X atas itu dapat disimpulkan bahwa. Hazard ratio untuk Rx sebesar 1,539 diinterpretasikan bahwa pasien kanker usus besar dengan treatment 1 (Levamisole) mempunyai kemungkinan 1,539 kali untuk bertahan hidup dibandingkan dengan treatment 3 (levamisole+5Fu).

Hazard Ratio untuk Extent sebesar 0,211 diinterpretasikan bahwa pasien kanker usus besar dengan penyebaran local submucosa mempunyai kemungkinan 0,211 kali untuk bertahan hidup dibandingkan dengan wilayah penyebaran dekat.

Hazard Ratio untuk Surg sebesar 0,785 diinterpretasikan bahwa pasien kanker usus besar dengan waktu operasi pendek mempunyai kemungkinan 0,785 kali untuk bertahan hidup dibandingkan dengan waktu operasi Panjang.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Terdapat banyak pasien yang mengalami event dengan median waktu survival 2351 hari dimana mayoritas mendapat treatment lama, laki-laki, usia > 50 tahun, penyebaran kanker di serosa, dan lama waktu operasi singkat.
2. Hasil uji log-rank menunjukkan bahwa kurva KM variabel Sex dan Age menunjukkan kecenderungan bertahan hidup yang tidak berbeda signifikan
3. Melalui uji asumsi PH diketahui bahwa variabel Sex tidak memenuhi asumsi PH.
4. Model terbaik untuk kasus ketahanan hidup pada pasien kanker usus besar yaitu model Stratified Cox Proportional Hazard tanpa interaksi dengan variabel rx (treatment), extent (penyebaran local) dan surg (durasi operasi).

B. Saran

Berdasarkan hasil analisis serta kesimpulan yang didapatkan, peneliti menyarankan untuk melakukan pemodelan menggunakan model *extended cox* pada penelitian selanjutnya untuk mengakomodasi variabel yang tidak memenuhi asumsi PH sebagai pembanding dari metode *stratified cox* serta menambahkan faktor-faktor lain yang diduga berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien kemoterapi kanker usus besar.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Akmal, M., Indahaan, Z., Sari, S., Widhawati. 2010. Ensiklopedi Kesehatan Untuk Umum. Ar-ruzz Media : Yogyakarta.
- [2] WHO. (n.d.). *Newsroom - Fact Sheet - Cancer*. Diakses pada 4 Juni 2022. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [3] Rahmawati, Z. 2016. Klasifikasi Stadium Kanker Kolorektal Menggunakan Model Fuzzy Neural Network. Skripsi. Universitas Negeri Yogyakarta.
- [4] Siregar, G.A. 2007. Deteksi Dini dan Penatalaksanaan Kanker Usus Besar. Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar Tetap dalam Bidang Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Sumatera Utara.

- [5] Hamilton, S.R., & Aaltonen, L.A. 2000. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon : IARC Press.
- [6] Quayle, F.J., & Lowney, J.K. 2006. *Colorectal Lymphoma. Clinics in Colon and Rectal Surgery* 19(2) : 49-53.
- [7] Kleinbaum, D.G., & Klein, M. 2012. *Survival Analysis A Self Learning Text Third Edition*. New York : Springer.
- [8] Lee, C.T. 1997. *Applied Survival Analysis*. New York : John Wiley and Sons Inc.