

Asumsi Proportional Hazard (PH) Cox dalam Analisis Cure Rate Penderita Kanker Payudara

Nurkaromah Dwidayati

Jurusan Matematika FMIPA Universitas Negeri Semarang (UNNES)

e-mail: noengkd_unnes@yahoo.co.id

Abstrak

Cure models merupakan model survival yang dikembangkan untuk estimasi proporsi pasien yang sembuh (*cure*) dalam studi klinik. Model ini selain digunakan untuk mengestimasi proporsi pasien yang sembuh juga digunakan untuk mengestimasi probabilitas survival pasien yang tak sembuh sampai pada batas waktu yang diberikan. Oleh karena itu model ini dinamakan model *mixture*. Peluang untuk sembuh, yang biasanya dikenal dengan *cure rate* atau *surviving fraction*, didefinisikan sebagai nilai asimtotik dari fungsi survival untuk t (waktu) menuju tak hingga. Untuk mengestimasi parameter tak diketahui dalam model *mixture* digunakan algoritma EM, yang meliputi 2 langkah yaitu: E-step dan M-step. Pada algoritma EM, E-step menghitung ekspektasi fungsi log likelihood untuk estimasi fungsi densitas, fungsi survival dan proporsi pasien yang tak sembuh. Sedangkan M-step memuat maksimasi fungsi likelihood terkait dengan estimasi fungsi densitas, fungsi survival dan proporsi pasien yang tak sembuh. *Baseline survival function* tidak dapat dieliminasi secara lengkap pada algoritma EM. Untuk estimasi *baseline survival function* digunakan asumsi proportional hazard (PH) sebagaimana yang digunakan dalam model PH Cox. *Baseline survival* ini digunakan untuk menghitung *survival rate* pada waktu tertentu dan sesuai karakteristik tertentu. Demikian juga untuk menghitung *hazard rate* pada waktu tertentu dan sesuai karakteristik tertentu, ditentukan *baseline hazard function* terlebih dahulu berdasar asumsi PH.

Key words: model *mixture*, *cure rate*, *EM algorithm*, *hazard rate*, *survival rate*

A. Pendahuluan

Cure models adalah model survival yang dikembangkan untuk estimasi proporsi pasien yang sembuh dalam studi klinik. Model ini selain digunakan untuk mengestimasi proporsi pasien yang sembuh juga digunakan untuk mengestimasi probabilitas survival pasien yang tak sembuh sampai pada batas waktu yang diberikan. Model tersebut dikembangkan oleh Boag (1949) dengan mengestimasi proporsi pasien yang sembuh pada treatment penderita kanker mulut dan kerongkongan, leher, kandungan dan payudara. Model ini dinamakan **model mixture** karena dapat mengestimasi proporsi pasien yang sembuh dan fungsi survival pasien tak sembuh.

Model *mixture* didasarkan pada fungsi distribusi probabilitas, baik diskret maupun kontinu dalam bentuk mixture:

$$f(.) = \sum_{i=1}^n p_i f_i(.) \quad 1.1$$

dengan $f(.)$ menyatakan fungsi densitas yang menyatakan elemen-elemen *mixture*, dan p_i menyatakan *mixture weight* dengan $p > 0$, $\sum_{i=1}^n p_i = 1$ serta bilangan bulat n menyatakan banyak elemen *mixture*.

Model *mixture* dikatakan model *cure mixture* parametrik jika menggunakan distribusi probabilitas standar seperti distribusi eksponensial, Weibull, Gompertz dan generalized F. Diskusi tentang model *mixture* parametrik dapat dilihat pada Boag (1949), Jones, *et.al* (1981), Farewell (1982,1986), Cantor dan Shuster (1992), Ghitany, Maller dan Zhou (1994) serta Denham, *et.al* (1996).

Model *mixture* tanpa menggunakan distribusi probabilitas standar dinamakan model *cure mixture* nonparametrik. Model *mixture* nonparametrik untuk estimasi *cure rate*

diperkenalkan oleh Kuk dan Chen (1992) dengan mengaplikasikan asumsi *proportional hazard* (PH) ke distribusi *failure time* pasien yang tak sembuh. Metode yang digunakan analog dengan yang digunakan dalam model PH Cox dan modelnya adalah nonparametrik. Walaupun demikian hasil dari metode mereka tak dapat lepas dari pendekatan Monte-Carlo dalam hal fungsi likelihood yang sering digunakan. Taylor (1995) menggunakan estimator survivor Kaplan-Meier untuk mengestimasi distribusi *failure time* pasien yang tak sembuh dan algoritma EM, tetapi model ini tak dapat memberikan covariat dalam distribusi *failure time* pasien yang tak sembuh.

Peluang untuk sembuh, yang biasanya dikenal dengan ***cure rate*** atau ***surviving fraction***, didefinisikan sebagai nilai asimtotik dari fungsi survival untuk t (waktu) menuju tak hingga, ditulis $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$. (Klebanov and Yakovlev). Misal T menyatakan waktu survival terobservasi. Inferensi statistika pada *cure rate* didasarkan pada sebarang fungsi survival $S(t) = P(T \geq t)$ dapat dinyatakan dalam bentuk:

$$S(t) = a + (1 - a)S_0(t) \tag{1.2}$$

dengan $a = P(T = \infty)$ adalah peluang untuk sembuh, dan $S_0(t) = P(T \geq t | X < \infty)$.

Misal dipunyai data dalam bentuk $(t_i, \delta_i, x_i, z_i)$, $i = 1, 2, \dots, n$ dengan t_i menyatakan *survival time* yang diobservasi untuk pasien ke- i , δ_i menyatakan *censoring indicator* yang berharga 1 jika t_i tersensor dan 0 untuk t_i yang lain sedangkan x_i dan z_i menyatakan nilai terobservasi dari dua covariat.

Fungsi *likelihood* untuk model *mixture* adalah:

$$L = \prod_{i=1}^n \left[\pi(z_i) f_u(t_i | x_i) \right]^{\delta_i} \left[\pi(z_i) S_u(t_i | x_i) + 1 - \pi(z_i) \right]^{1 - \delta_i} \tag{1.3}$$

Untuk mengestimasi parameter tak diketahui dalam model *mixture* digunakan algoritma EM, yang meliputi 2 langkah yaitu: E-step dan M-step. Pada algoritma EM, E-step menghitung ekspektasi fungsi log likelihood untuk estimasi fungsi densitas, fungsi survival dan proporsi pasien yang tak sembuh. Sedangkan M-step memuat maksimasi fungsi likelihood terkait dengan estimasi fungsi densitas, fungsi survival dan proporsi pasien yang tak sembuh.

Ambil c_i indikator *cure status* pasien ke- i yang berharga 1 jika pasien sembuh dan 0 untuk yang lain, $i = 1, 2, \dots, n$. Jika $\delta_i = 1$ maka $c_i = 0$ tetapi jika $\delta_i = 0$ maka c_i tidak terobservasi dan dapat bernilai 1 atau 0. Sebagai catatan $1 - \pi(z_i) = P(c_i = 1 | z_i)$. Misal $c = (c_1, \dots, c_n)$. Diberikan c_i yaitu data lengkap yang diperoleh maka fungsi log likelihood sebagai berikut.

$$L_c = \log \prod_{i=1}^n \left[\pi(z_i) f_u(t_i | x_i) \right]^{1 - c_i} \left[\{1 - \pi(z_i)\}^{c_i} \{ \pi(z_i) S_u(t_i | x_i) \}^{1 - c_i} \right]^{1 - \delta_i} \tag{1.4}$$

Untuk analisis pada *missing data*, algoritma EM didasarkan pada 2 (dua) langkah, yaitu: (1) *Expectation Step*, yaitu menentukan distribusi missing data berdasar nilai observasi yang diketahui, kemudian digunakan untuk mengestimasi parameternya, dan (2) *Maximization Step*, yaitu substitusi data hilang dengan nilai ekspektasi yang sudah diperoleh dari langkah (1)

Algoritma EM merupakan pendekatan iterasi untuk mempelajari model dari data dengan nilai hilang melalui 4 (empat) langkah sebagai berikut. (Bridewell, et al., 2005)

- 1). Pilih himpunan inisial dari parameter untuk sebuah model
- 2). Tentukan nilai ekspektasi untuk data hilang
- 3). Buat induksi parameter model baru dari gabungan nilai ekspektasi dan data asli
- 4). Jika parameter tidak *converged*, ulangi langkah 2 menggunakan model baru

Jika statistik cukup dari data lengkap merupakan fungsi linier dari data, maka algoritmanya dapat dipecahkan dengan sederhana. Dalam E-step, observasi dengan *missing data*, ekspektasi bersyarat dari data observasi yang diberikan ditukarkan dengan vektor parameter. Pada M-step, perbedaan dibuat antara data observasi dan data yang berkaitan.

Secara umum, implementasi algoritma EM dalam analisis dengan *missing data* sebagai berikut.

- 1) Laju kekonvergenan algoritma EM sering sangat lamban (Dempster *et al*, 1977)
- 2) Tidak seperti metode least square (weighted), pada algoritma EM, estimasi varians parameternya tidak dihasilkan
- 3) Jika observasi mempunyai *covariat missing*, maka asumsi –asumsi diperlukan untuk meringkas informasi dari observasi bagian.

Missing data merupakan bagian dari data tak lengkap (*incomplete data*), Pada formulasi data tak lengkap, model *mixture* dapat dijelaskan sebagai berikut. Misalkan X ruang sample data lengkap dari x , Y ruang Missing data merupakan bagian dari data tak lengkap (*incomplete data*), Pada formulasi data tak lengkap, model *mixture* dapat dijelaskan sebagai berikut. Misalkan X ruang sample data lengkap dari x , Y ruang sample data terobservasi dan Z *hidden sample space*. Dipunyai $X = Y \times Z$ dan $x = (y, z)$. Densitas dari data terobservasi X dapat ditulis sebagai berikut. (Picard, 2007:4)

$$g(x, \theta) = f(y; \theta)h(z | y; \theta) \quad 1.5$$

dengan $f(y; \theta)$ densitas data terobservasi dan $h(z | y; \theta)$ densitas bersyarat dari missing observation.

Misal $L(y; \theta)$ fungsi likelihood dari *incomplete-data*/ terobservasi dan $L^c(x; \theta)$ fungsi likelihood dari *complete-data*/ tak terobservasi, maka:

$$\log L^c(x; \theta) = \log L(y; \theta) + \log h(z | y; \theta) \quad 1.6$$

dengan

$$\log L^c(x; \theta) = \sum_{i=1}^n \log g(x_i; \theta) \quad 1.7$$

dan

$$\log h(z | y; \theta) = \sum_{t=1}^n \sum_{p=1}^P z_{tp} \log E\{Z_{tp} | Y_t = y_t\} \quad 1.8$$

Variabel hidden tidak terobservasi, maka EM memuat *indirect optimization* dari *incomplete-data likelihood* melalui optimasi iterasi ekspektasi bersyarat *complete-data likelihood* menggunakan current fit untuk θ . Misal $\theta^{(h)}$ nilai parameter pada iterasi h, maka:

$$\log L(y; \theta) = Q(\theta; \theta^{(h)}) - H(\theta; \theta^{(h)}) \quad 1.9$$

dengan perjanjian

$$Q(\theta; \theta^{(h)}) = E_{\theta^{(h)}} \{ \log L^c(X; \theta) | Y \} \quad 1.10$$

$$H(\theta; \theta^{(h)}) = E_{\theta^{(h)}} \{ \log h(Z | Y; \theta) | Y \} \quad 1.11$$

dengan $E_{\theta^{(h)}} \{ \cdot \}$ menyatakan operator ekspektasi, *current fit* $\theta^{(h)}$ untuk θ

Pada hakekatnya algoritma EM memuat 2 (dua) langkah, (1) E-step menghitung $Q(\theta; \theta^{(h)})$ dan (2) M-step memilih $\theta^{(h+1)} = \underset{\theta}{\text{Arg max}} \{ Q(\theta; \theta^{(h)}) \}$. E-steps and M-steps diulang

sampai mencapai nilai $|\theta^{(h+1)} - \theta^{(h)}|$ yang kecil.

Kajian mengenai analisis *cure rate* berdasar algoritma EM untuk analisis berdasar *missing data* telah dipresentasikan pada kegiatan monitoring dan evaluasi hasil penelitian mahasiswa (26=27 April 2012). Pada kajian tersebut dipaparkan bahwa *baseline survival function* tidak dapat dieliminasi secara lengkap pada algoritma EM.

Pada kajian ini dipaparkan bahwa untuk estimasi *baseline survival function* digunakan asumsi proportional hazard (PH) sebagaimana yang digunakan dalam model PH Cox(1972). *Baseline survival* ini digunakan untuk menghitung *survival rate* pada waktu tertentu dan sesuai karakteristik tertentu. Demikian juga untuk menghitung *hazard rate* pada waktu tertentu dan

sesuai karakteristik tertentu, ditentukan *baseline hazard function* terlebih dahulu berdasar asumsi PH.

B. Pembahasan

Banyak kejadian (peristiwa) terjadi dalam kehidupan sehari-hari yang terkait dengan waktu, misalnya lama waktu yang diperlukan seseorang untuk memperoleh kesembuhan dari suatu penyakit yang dideritanya. Data tentang pengamatan jangka waktu dari awal pengamatan sampai terjadinya suatu peristiwa (*survival time*) dinamakan data *survival* (Lee, 1992). Peristiwa yang dimaksud dapat berupa kegagalan, kematian, respons, timbulnya gejala dan lain-lain.

Waktu awal yaitu waktu pada saat terjadi peristiwa awal, seperti waktu seseorang divonis menderita kanker payudara, waktu pemberian tindakan/pengobatan, dan lain-lain. Waktu akhir yaitu waktu pada saat terjadi peristiwa akhir seperti kematian, respons dari perlakuan, dan lain-lain.

Ada kalanya data tidak bisa teramati secara utuh, karena adanya data hilang (*missing data*) atau alasan lain sehingga tidak dapat diperoleh data atau sampai akhir pengamatan individu belum mengalami resiko. Dalam kondisi seperti ini data yang diperoleh merupakan data tersensor, sebaliknya dinamakan data tak tersensor

Beberapa pengertian dasar dalam proses analisis data tahan hidup, secara harfiah mempunyai arti sama, tetapi bila diterapkan dalam kalimat-kalimat statistik akan mempunyai makna berbeda sesuai dengan kejadian yang diterangkan. Beberapa istilah tersebut meliputi *life time*, *survival time*, dan *failure time*

Life time pada dasarnya adalah suatu kejadian dari elemen-elemen suatu populasi dengan memusatkan perhatian pada lama waktu terjadinya kejadian tersebut. Kejadian tersebut dapat berupa tidak berfungsinya elemen-elemen secara wajar (normal). *Life time* menunjukkan lama hidup elemen yang diukur dari titik waktu tertentu, sampai elemen tersebut tidak berfungsi (mati). Dalam pengkajian yang menyangkut pengobatan suatu penyakit yang berbahaya (misal kanker payudara), observasi dilakukan untuk mengetahui lama tahan hidup penderita yang diukur sejak tanggal diagnosis atau permulaan waktu tertentu. Lama tahan hidup penderita dikatakan sebagai *survival time*.

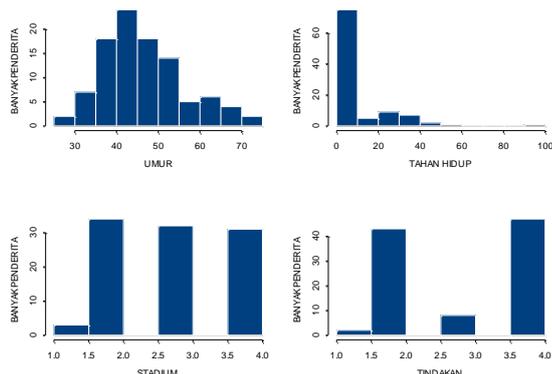
Distribusi *survival time* digambarkan atau dicirikan dengan 3 (tiga) fungsi (Lee, 1980), yaitu: *survivorship function*, *probability density function* dan *hazard function*. Ketiga fungsi ini secara matematis ekuivalen, jika salah satu diketahui maka dua yang lain dapat dicari. Secara praktis, ketiga fungsi survival tersebut dapat digunakan untuk menggambarkan aspek-aspek yang berbeda dari data. Masalah dasar dalam analisis data survival adalah mengestimasi satu atau lebih dari ketiga fungsi tersebut berdasar data sampel dan menggambarkan inferensi mengenai pola survival dalam populasi.

Peluang untuk sembuh, yang biasanya dikenal dengan ***cure rate* atau *surviving fraction***, didefinisikan sebagai nilai asimtotik dari fungsi survival untuk t (waktu) menuju tak hingga, ditulis $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$. (Klebanov and Yakovlev). Misal T menyatakan waktu survival terobservasi, inferensi statistika pada *cure rate* didasarkan pada sebarang fungsi survival $S(t) = P(T \geq t)$ dapat dinyatakan dalam bentuk:

$$S(t) = a + (1 - a)S_0(t)$$

dengan $a = P(T = \infty)$ adalah peluang untuk sembuh, dan $S_0(t) = P(T \geq t | X < \infty)$.

Berikut ini hasil analisis *cure rate* penderita kanker payudara (PKPD), berdasar data yang diperoleh dari rekam medis (tahun 2004 -2009) dan studi klinik PKPD di RSUP Dr. Sardjito – Yogyakarta, dengan mengambil sampel penderita sebanyak 100 penderita. Data yang diperoleh terangkum dalam lampiran1. Berdasarkan data tersebut dapat digambarkan histogram PKPD berdasar umur, tahan hidup, stadium dan treatment (tindakan) untuk penanganan PKPD tersebut.



Grafik 1. Histogram PKPD
RSUP Dr. Sardjito- Yogyakarta tahun 2004-2009

Berdasar data tersebut diperoleh gambaran tentang umur PKPD yang berobat di RSUP Dr. Sardjito- Yogyakarta periode tahun 2004-2009 sebagai berikut.

**Tabel 1. Ukuran Statistik Umur PKPD
RSUP Dr. Sardjito- Yogyakarta tahun 2004-2009**

Ukuran Statistik	Value (tahun)
Mean	46,79
Standart Deviasi	9,83
Minimum	27
Maksimum	74

Berdasar data tersebut, rata-rata umur PKPD di RSUP Dr. Sardjito-Yogyakarta 46,79 tahun. Hal ini sesuai hasil kajian sebelumnya bahwa di Indonesia, insidens kanker payudara tertinggi ditemukan pada umur wanita yang produktif (40-49 tahun) dengan modus umur 40 tahun ke atas (Ramli, 1995). Sebagai bahan perbandingan, umur rata-rata PKPD yang ditemukan di Jakarta adalah 46 tahun, sedangkan di Surabaya 47 tahun.

Untuk ketahanan hidup PKPD yang berobat di RSUP Dr. Sardjito- Yogyakarta periode tahun 2004-2009 dapat dilihat pada tabel 2.

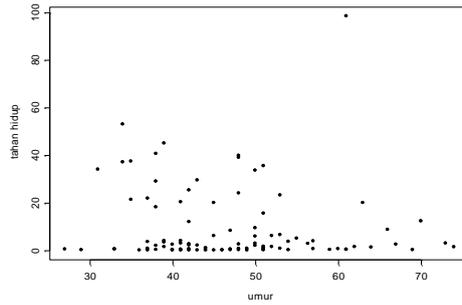
**Tabel 2. Life time PKPD
RSUP Dr. Sardjito- Yogyakarta tahun 2004-2009**

Life Time	Value (bulan)
Mean	9,21
Standart Deviasi	15,63
Minimum	0,03
Maksimum	48,5

Berdasar tabel 2 di atas, diperoleh informasi rata-rata *life time* PKPD yang berobat di RSUP Dr. Sardjito- Yogyakarta periode tahun 2004-2009 adalah 9,21 bulan (kurang dari 1 tahun). Hal ini dipicu oleh faktor umur dan stadium PKPD pada saat berobat di RSUP Dr. Sardjito- Yogyakarta periode tahun 2004-2009 sebagaimana tergambar pada histogram di atas (grafik 1).

Untuk mengetahui gambaran *life time* PKPD berdasarkan umur dapat dilihat pada grafik 2 di bawah ini.

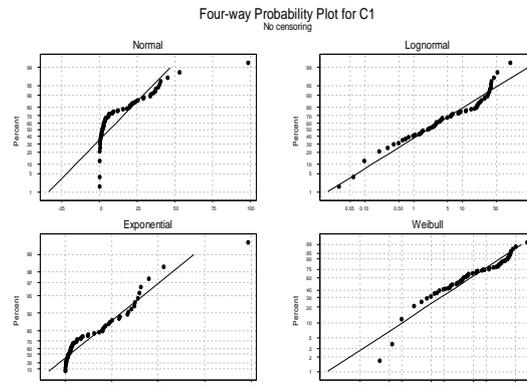
Grafik Tahan Hidup Penderita Kanker Payudara Berdasarkan Umur



Grafik 2

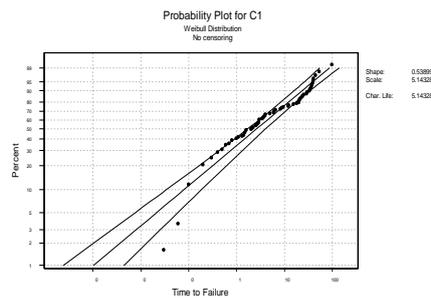
Berdasarkan grafik di atas, terlihat bahwa semakin bertambah umur PKPD, waktu tahan hidupnya semakin rendah.

Berikut ini diberikan plot distribusi probabilitas *life time* PKPD yang berobat di RSUP Dr. Sardjito – Yogyakarta tahun 2004-2009.



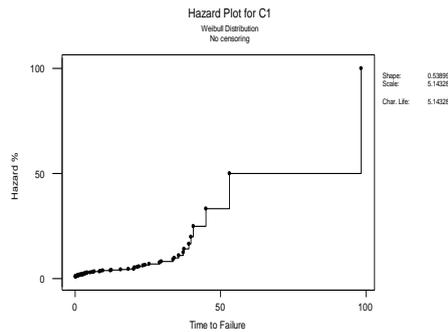
Grafik 3

Berdasar plot distribusi probabilitas di atas, *life time* PKPD berobat di RSUP Dr. Sardjito – Yogyakarta tahun 2004-2009 diasumsikan berdistribusi Weibull dengan parameter θ dan β . Hal ini diperkuat dengan plot probabilitas di bawah ini (grafik 4).



Grafik 4

Berdasar asumsi tersebut dapat dibuat plot untuk fungsi hazard dan fungsi survival sebagai berikut.

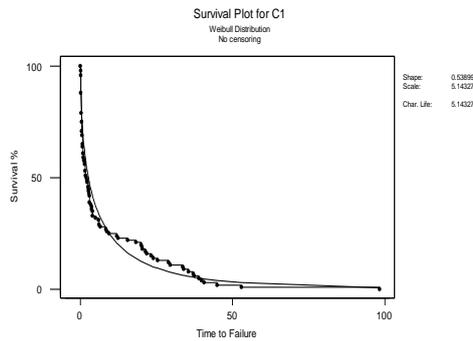


Grafik 5

Fungsi hazard menyatakan *conditional failure rate*, yaitu probabilitas kematian selama interval waktu yang sangat pendek, dengan asumsi individu tetap hidup pada awal interval waktu tersebut. Dengan kata lain limit probabilitas bahwa suatu individu mati dalam interval waktu yang sangat pendek pada interval $[t, t + \Delta t]$ jika diketahui individu tersebut tetap hidup sampai saat t .

Ukuran tersebut merupakan ukuran kecenderungan untuk mati sebagai fungsi umur individu, dalam arti bahwa $h(t)$ merupakan proporsi umur individu yang diharapkan akan mati dalam interval $[t, t + \Delta t]$. Fungsi hazard menyatakan resiko kematian per unit waktu selama proses menua.

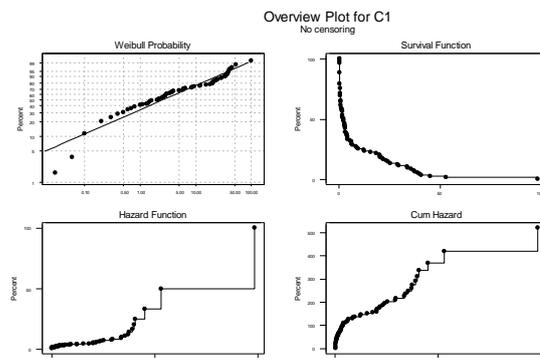
Pada kasus PKPD yang berobat di RSUP Dr. Sardjito – Yogyakarta tahun 2004-2009, berdasar grafik 5, terlihat bahwa semakin besar *life time* t (usia semakin bertambah) maka nilai fungsi hazard semakin besar. Hal ini menunjukkan bahwa PKPD dengan usia semakin tua mempunyai resiko mengalami kematian lebih besar daripada yang lebih muda.



Grafik 6

Fungsi survivor menyatakan peluang suatu individu akan bertahan hidup sampai waktu lebih dari t . Dari grafik di atas, terlihat bahwa semakin t besar, maka peluang suatu individu untuk bertahan hidup sampai waktu lebih dari t semakin kecil.

Gambaran tentang asumsi distribusi tahan hidup PKPD yang berobat di RSUP Dr. Sardjito – Yogyakarta tahun 2004-2009, terangkum dalam plot di bawah ini (grafik 7)



Grafik 7

Kebanyakan penderita yang datang berobat di RSUP Dr. Sardjito–Yogyakarta tahun 2004-2009 , sudah pada stadium lanjut (stadium III dan stadium IV) yaitu 64%, sedangkan yang datang berobat pada stadium dini (stadium I dan stadium II) sebanyak 36%. Untuk gambaran yang lebih jelas, dapat dilihat pada tabel 3

**Tabel 3. Stadium PKPD
RSUP Dr. Sardjito- Yogyakarta tahun 2004-2009**

Stadium	Prosentase (%)
I	3
II	33
III	32
IV	32

Berdasarkan stadium PKPD yang berobat di RSUP Dr. Sardjito- Yogyakarta periode tahun 2004-2009 maka treatment (tindakan) yang diambil untuk menangani PKPD dapat digolongkan dalam 4(empat) kelompok yaitu (1) pemberian obat dosis rendah, (2) mastektomi, (3) radiasi, dan (4) kemoterapi. Berdasar histogram di atas (grafik 1) tindakan penanganan PKPD yang paling banyak adalah kemoterapi dan mastektomi. Untuk memperoleh gambaran mengenai tindakan pengobatan tersebut dapat dilihat pada tabel 4.

**Tabel 4. Tindakan Pengobatan PKPD
RSUP Dr. Sardjito- Yogyakarta tahun 2004-2009**

Tindakan	Prosentase (%)
Pemberian Obat (dosis rendah)	2
Mastektomi	43
Radiasi	8
Kemoterapi	47

Berdasar tabel 4, diperoleh gambaran bahwa tindakan yang paling banyak dilakukan untuk menangani kasus PKPD adalah kemoterapi, disusul dengan urutan kedua adalah mastektomi, Hal ini sejalan dengan fakta bahwa PKPD yang berobat di RSUP Dr. Sardjito-Yogyakarta pada tahun 2004-2009, kebanyakan pada stadium lanjut (III dan IV, yaitu sebanyak 64 orang) dan stadium II (33 orang).

Gambaran mengenai status PKPD RSUP Dr. Sardjito- Yogyakarta tahun 2004-2009 dapat dilihat pada tabel 5.

**Tabel 5. Cure Status PKPD
RSUP Dr. Sardjito-Yogyakarta tahun 2004-2009**

Cure Status	Prosentase (%)
<i>cure</i> (1)	63
<i>uncure/missing</i> (0)	37

Berdasarkan tabel 5, diperoleh informasi bahwa PKPD yang meninggal atau hilang ketika penelitian berakhir adalah 37 orang atau 37%, sedangkan PKPD yang tetap hidup (*cure*) sebanyak 63 orang atau 63%.

Untuk mengetahui median *survival time* dapat dilihat dari tabel di bawah ini.

```
. stsum
      failure _d:  cure
      analysis time _t:  thnhdp
      incidence    no. of      Survival time
      |            rate      subjects      25%    50%    75
-----|-----
> |
> %
> -
total | 871.5799955  .0722825      100      1      5      33.
```

Kecenderungan sentral yang digambarkan adalah median, bukan rata-rata karena adanya satu atau lebih individu dengan *life time* lama atau terlalu pendek akan menyebabkan rata-rata waktu survival menjadi tidak proporsional (terlalu besar/kecil).

Berdasar hasil analisis sebelumnya, faktor umur, stadium dan treatment mempengaruhi *life-time* PKPD di RSUP Dr. Sardjito– Yogyakarta. Hubungan antar variabel tersebut dinyatakan dengan pemodelan regresi PH Cox sebagai berikut.

```
. stcox umur stadium treatment, nohr
      failure _d:  cure
      analysis time _t:  thnhdp
Iteration 0:  log likelihood =  -221.47074
Iteration 1:  log likelihood =  -219.13443
Iteration 2:  log likelihood =  -219.1161
Iteration 3:  log likelihood =  -219.1161
Refining estimates:
Iteration 0:  log likelihood =  -219.1161

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =      100      Number of obs =      100
No. of failures =      63
Time at risk =      921.479997
Log likelihood =  -219.1161
LR chi2(3) =      4.71
Prob > chi2 =      0.1944

-----+-----
      _t      Coef.      Std. Err.      z      P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
      umur      .0064848      .013542      0.48      0.632      -.0200571      .0330267
      stadium    -.0719014      .1749772     -0.41      0.681      -.4148503      .2710475
      treatment  -.2665868      .1555409     -1.71      0.087      -.5714414      .0382679
```

Berdasarkan hasil analisis di atas, maka dapat dirumuskan model regresi PH Cox sebagai berikut.

$$h(t) = h_0(t) \exp(0,0064848 x_1 - 0,0719014 x_2 - 0,2665868 x_3)$$

- dengan x_1 : variabel umur
 x_2 : variabel stadium
 x_3 : variabel treatment

Sedangkan fungsi *survival rate* dapat dituliskan sebagai berikut.

$$S(t) = S_0(t)^{\exp(0,0064848x_1 - 0,0719014x_2 - 0,2665868x_3)}$$

Contoh aplikasi:

- Misalkan seseorang berumur 43 tahun, menderita kanker payudara pada stadium 3, mendapatkan treatment kemoterapi(=4). Akan dihitung *survival rate* dan *hazard rate* setelah menjalani pengobatan selama 12 bulan. Berdasarkan hasil perhitungan *baseline survival* dan *baseline hazard* (lampiran 3), diperoleh *survival rate*

$$S_0(12) = 0,15410455 \text{ dan } h_0(12) = 1,8298352$$

Dengan demikian:

$$S(12) = 0,15410455 \exp(0,0064848 \cdot 43 - 0,0719014 \cdot 3 - 0,2665868 \cdot 4) = 0,503698$$

Dengan demikian peluang PKPD tersebut untuk survive setelah bulan ke-12 adalah 50,37%.

Sedangkan *hazard rate* dapat dihitung sebagai berikut.

$$h(12) = 1,8298352 * \exp(0,0064848 * 43 - 0,0719014 * 3 - 0,2665868 * 4) = 0,671005$$

Dengan demikian peluang PKPD tersebut mengalami kematian setelah bulan ke-12 adalah 67,1%.

2. Misalkan seseorang berumur 65 tahun, menderita kanker payudara pada stadium 4, mendapatkan treatment kemoterapi(=4). Akan dihitung *survival rate* dan *hazard rate* setelah menjalani pengobatan selama 12 bulan. Berdasarkan hasil perhitungan *baseline survival* dan *baseline hazard* (lampiran 3), diperoleh *survival rate*

$$S_o(12) = 0,15410455 \text{ dan } h_o(12) = 1,8298352$$

Dengan demikian:

$$S(12) = 0,15410455 \exp(0,0064848 \cdot 65 - 0,0719014 \cdot 4 - 0,2665868 \cdot 4) = 0,478995$$

Dengan demikian peluang PKPD tersebut untuk survive setelah bulan ke-12 adalah 47,89%.

Sedangkan *hazard rate* dapat dihitung sebagai berikut.

$$h(12) = 1,8298352 \cdot \exp(0,0064848 \cdot 65 - 0,0719014 \cdot 4 - 0,2665868 \cdot 4) = 0,720208$$

Dengan demikian peluang PKPD tersebut mengalami kematian setelah bulan ke-12 adalah 72,02%.

Berdasarkan asumsi PH, analog dengan perhitungan di atas maka dapat dibuat tabel untuk *hazard rate* dan *survival rate* untuk PKPD dengan berbagai umur dengan kondisi penderita pada stadium III dan pemberian treatment kemoterapi pada skema pengobatan 1 tahun (12 bulan). Hasil perhitungan dapat dilihat pada Tabel 5.7.

Tabel 5.7 Perhitungan Hazard Rate dan Survival Rate
Untuk PKPD pada Berbagai Umur Pada Stadium III dan
Treatment Kemoterapi Pada Skema Pengobatan 1 Tahun

NO	UMUR X1 (TAHUN)	STADIUM X2	TREATMEN X3	h(12) (%)	S(12) (%)
1	31	3	4	62,07	53,02
2	32	3	4	62,48	52,81
3	33	3	4	62,89	52,59
4	34	3	4	63,30	52,37
5	35	3	4	63,71	52,15
6	36	3	4	64,12	51,93
7	37	3	4	64,54	51,71
8	38	3	4	64,96	51,48
9	39	3	4	65,38	51,26
10	40	3	4	65,81	51,04
11	41	3	4	66,24	50,82
12	42	3	4	66,67	50,59
13	43	3	4	67,10	50,37
14	44	3	4	67,54	50,15
15	45	3	4	67,98	49,92
16	46	3	4	68,42	49,70
17	47	3	4	68,86	49,47
18	48	3	4	69,31	49,24

NO	UMUR X1 (TAHUN)	STADIUM X2	TREATMEN X3	h(12) (%)	S(12) (%)
19	49	3	4	69,76	49,02
20	50	3	4	70,22	48,79
21	51	3	4	70,67	48,56
22	51	3	4	70,67	48,56
23	53	3	4	71,59	48,11
24	54	3	4	72,06	47,88
25	55	3	4	72,53	47,65
26	56	3	4	73,00	47,42
27	57	3	4	73,48	47,19
28	58	3	4	73,96	46,96
29	59	3	4	74,44	46,73
30	60	3	4	74,92	46,50
31	61	3	4	75,41	46,27
32	62	3	4	75,90	46,03
33	63	3	4	76,39	45,81
34	64	3	4	76,89	45,57
35	65	3	4	77,39	45,34
36	66	3	4	77,89	45,11
37	67	3	4	78,40	44,88
38	68	3	4	78,91	44,64
39	69	3	4	79,42	44,41
40	70	3	4	79,94	44,18

Keterangan:

X_1 : variabel umur (tahun)

X_2 : variabel stadium (dalam perhitungan ini stadium III dinyatakan dengan 3)

X_3 : variabel treatment (dalam perhitungan ini treatment kemoterapi dinyatakan dengan 4)

C. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian di atas dapat disimpulkan: untuk estimasi *baseline survival function* digunakan asumsi proportional hazard (PH) sebagaimana yang digunakan dalam model PH Cox. *Baseline survival* ini digunakan untuk menghitung *survival rate* pada waktu tertentu dan sesuai karakteristik tertentu. Demikian juga untuk menghitung *hazard rate* pada waktu tertentu dan sesuai karakteristik tertentu, ditentukan *baseline hazard function* terlebih dahulu berdasar asumsi PH.

D. Daftar Pustaka

Boag, J.W.1949. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. *Journal of the Royal Statistical Society* 11, 15-53

Cantor, A.B, and Shuster, J.J. 1992. *Perametric Versus Noparametric Methods for Cure Rates Based on Censored Survival Data*. *Statistics in Medicine*. Vol. 11: 931-937

Cox, D.R. and Oakes,D. 1972. *Analysis of Survival Data*. New York: Chapman and Hall.

Farewell, V.T.1982. The use of mixture models for analysis of survival data with long-term survivors. *Biometrics* 38, 1041 - 1046.

- Farewell, V.T. 1986. Mixture models in survival analysis. Are they worth the risk ? *The Canadian Journal of Statistics* 14, 257 - 262.
- Ghitany, M.E., Maller, R.A., and Zhou, S. 1994. Exponential mixture models with long-term survivor and covariates. *Journal of Multivariate Analysis* 49, 218-241.
- Jones, D.R., Powles, R.L., Machin, D., and Sylvester, R.J. 1981. On Estimating the proportion of cured patients in clinical studies. *Biometrie-Praximetric* 21, 1-11.
- Kuk, A.Y and Chen, C. 1992. A mixture model combining logistic regression and life model. *Biometrika* 79, 531-541.
- Lee, Elisa T. 1980. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. Department of Biostatistics and Epidemiology School of Public Health University of Oklahoma Lifetime Learning Publication Belmont. California
- Taylor, J.M.G. 1995. *Semi-parametric Estimation in Failure-Time Mixture Models*. Biometrics. Vol.51: 899-907

Lampiran 1

Waktu Tahan Hidup Penderita Penyakit Kanker Payudara
Di Rumah Sakit Dr. Sardjito Yogyakarta Berdasar Rekam Medis Tahun 2004-2009

No	No.RM	Umur	Waktu Tahan Hidup (bulan)
1	01.11.88.36	51	15,5
2	01.03.12.02	48	39,8
3	01.11.55.04	35	21,3
4	01.13.99.20	38	18,2
5	00.98.55.20	61	48,5
6	01.00.43.22	51	0,2
7	01.03.83.28	38	40,6
8	00.69.85.46	43	2,1
9	01.09.98.62	48	0,7
10	01.09.20.71	67	2,5
11	01.14.91.89	50	2,9
12	01.14.35.85	45	6,1
13	01.16.63.88	37	0,8
14	01.16.12.73	53	6,5
15	01.16.24.41	50	9,4
16	01.14.01.12	50	33,6
17	01.14.42.24	38	29,0
18	01.17.90.70	40	2,5
19	01.14.07.74	50	5,9
20	00.65.21.89	39	1,5
21	01.16.88.68	47	0,5
22	01.17.07.66	39	45,0
23	01.18.69.36	59	0,3
24	01.17.59.79	74	1,4
25	01.18.43.41	53	23,2
26	01.17.40.45	51	0,3
27	01.18.03.35	41	0,2
28	01.18.52.34	38	0,3
29	00.68.22.34	41	3,0
30	01.16.60.26	42	0,03
31	01.17.23.26	41	0,4
32	01.16.32.23	47	8,3
33	01.16.39.19	69	0,2
34	01.17.17.09	42	12,0
35	01.27.15.04	56	2,8
36	01.25.12.48	36	3,6
37	01.25.70.28	37	21,8
38	01.18.59.10	37	1,5
39	01.14.91.27	62	35,5
40	01.21.52.66	51	29,5
41	01.14.27.66	43	53,0
42	01.32.04.78	34	24,0
43	00.56.51.83	48	0,06
44	00.64.48.14	37	39,0
45	01.26.69.07	48	20,0
46	01,18.88.07	45	0,8
47	01.26.97.42	52	2,2
48	01.26.13.44	42	3,9

Asumsi Proportional Hazard (PH) Cox dalam Analisis Cure Rate

No	No.RM	Umur	Waktu Tahan Hidup (bulan)
49	01.22.86.91	57	0,6
50	01.06.76.54	60	20,3
51	01.26.97.54	41	34,0
52	01.20.68.28	31	37,4
53	01.20.50.50	35	3,7
54	01.26.13.64	54	20,2
55	01.25.70.61	63	2,6
56	01.22.75.61	38	0,6
57	01.36.63.56	48	2,0
58	01.19.20.55	33	2,7
59	01.25.19.80	50	3,4
60	01.21.96.77	42	3,0
61	00.37.79.48	39	0,2
62	01.24.08.47	73	0,3
63	01.27.42.47	40	25,3
64	01.32.42.42	61	5,0
65	01.23.42.44	42	1,6
66	01.38.11.38	55	4,0
67	01.37.70.40	51	6,1
68	01.35.42.37	41	8,7
69	01.12.92.19	52	37,1
70	01.34.72.19	66	0,1
71	01.68.54.23	34	0,2
72	01.22.10.41	36	0,2
73	01.18.27.01	54	0,03
74	01.17.35.11	46	0,6
75	01.22.76.13	43	0,2
76	01.20.21.14	42	0,4
77	01.17.83.16	48	0,06
78	91.18.52.18	61	0,8
79	01.17.91.18	45	0,4
80	01.22.49.20	49	0,1
81	01.19.12.43	33	0,1
82	01.18.36.55	40	0,1
83	01.22.80.55	45	0,2
84	01.18.37.52	41	0,1
85	00.99.21.48	29	12,3
86	01.17.36.80	49	3,0
87	01.22.36.76	70	0,1
88	01.22.46.68	41	0,2
89	01.18.36.81	46	0,1
90	01.19.78.81	47	0,5
91	01.17.02.94	45	1,3
92	01.21.05.80	27	0,6
93	01.13.49.91	64	1,5
94	01.19.84.29	57	0,4
95	01.21.73.35	52	1,0
96	01.18.51.57	41	0,1
97	00.99.44.84	51	4,0
98	01.19.21.35	44	1,0
99	01.18.73.85	39	1,6
100	01.19.41.04	44	1,1

Asumsi Proportional Hazard (PH) Cox dalam Analisis Cure Rate

. list _t So Ho

	_t	So	Ho
1.	.03	.96156242	.03880133
2.	.03	.96156242	.03880133
3.	.06	.96156242	.03880133
4.	.06	.96156242	.03880133
5.	.1	.90388135	.09945066
6.	.1	.90388135	.09945066
7.	.1	.90388135	.09945066
8.	.1	.90388135	.09945066
9.	.1	.90388135	.09945066
10.	.1	.90388135	.09945066
11.	.1	.90388135	.09945066
12.	.1	.90388135	.09945066
13.	.2	.74724337	.27823584
14.	.2	.74724337	.27823584
15.	.2	.74724337	.27823584
16.	.2	.74724337	.27823584
17.	.2	.74724337	.27823584
18.	.2	.74724337	.27823584
19.	.2	.74724337	.27823584
20.	.2	.74724337	.27823584
21.	.2	.74724337	.27823584
22.	.30000001	.67168498	.38149638
23.	.30000001	.67168498	.38149638
24.	.30000001	.67168498	.38149638
25.	.30000001	.67168498	.38149638
26.	.40000001	.65328553	.40901739
27.	.40000001	.65328553	.40901739
28.	.40000001	.65328553	.40901739
29.	.40000001	.65328553	.40901739
30.	.5	.6342087	.43848895
31.	.5	.6342087	.43848895
32.	.60000002	.6342087	.43848895
33.	.60000002	.6342087	.43848895
34.	.60000002	.6342087	.43848895
35.	.60000002	.6342087	.43848895
36.	.69999999	.6342087	.43848895
37.	.80000001	.59320212	.50437339
38.	.80000001	.59320212	.50437339
39.	.80000001	.59320212	.50437339
40.	1	.55229171	.5739745
41.	1	.55229171	.5739745
42.	1.1	.53225107	.61066598
43.	1.3	.51266474	.64789928
44.	1.4	.51266474	.64789928
45.	1.5	.45363225	.76631574
46.	1.5	.45363225	.76631574
47.	1.5	.45363225	.76631574
48.	1.6	.43478044	.80845745
49.	1.6	.43478044	.80845745
50.	2	.41590616	.85244051
51.	2.0999999	.39754296	.89722532
52.	2.2	.37969285	.9427579
53.	2.5	.36223287	.98911095
54.	2.5	.36223287	.98911095
55.	2.5999999	.34464266	1.0383384
56.	2.7	.32753398	1.0886775
57.	2.8	.32753398	1.0886775
58.	2.9000001	.32753398	1.0886775
59.	3	.32753398	1.0886775
60.	3	.32753398	1.0886775
61.	3	.32753398	1.0886775
62.	3.4000001	.32753398	1.0886775
63.	3.5999999	.30767571	1.1505894
64.	3.7	.28863221	1.2137771
65.	3.9000001	.27037936	1.2783862
66.	4	.23611173	1.4104984
67.	4	.23611173	1.4104984
68.	5	.2200462	1.4800223
69.	5.9000001	.2200462	1.4800223
70.	6.0999999	.20389374	1.5552258
71.	6.0999999	.20389374	1.5552258
72.	6.5	.20389374	1.5552258
73.	8.3000002	.18658861	1.641874
74.	8.6999998	.17015105	1.732676
75.	9.3999996	.17015105	1.732676
76.	12	.15410455	1.8298352
77.	12.3	.15410455	1.8298352
78.	15.5	.13828287	1.9341187
79.	18.200001	.13828287	1.9341187
80.	20	.12222142	2.0549374
81.	20.200001	.10740747	2.1811307
82.	20.299999	.09377191	2.3134433
83.	21.299999	.08117116	2.4527806
84.	21.799999	.08117116	2.4527806
85.	23.200001	.08117116	2.4527806
86.	24	.08117116	2.4527806
87.	25.299999	.06762715	2.6298662
88.	29	.05565558	2.8181086
89.	29.5	.04511287	3.0198314
90.	33.599998	.03589756	3.2385987
91.	34	.02798586	3.477414
92.	35.5	.02798586	3.477414
93.	37.099998	.02057638	3.7684768
94.	37.400002	.01430654	4.0937951
95.	39	.00923497	4.501523
96.	39.799999	.00547634	4.9722492
97.	40.599998	.00285229	5.5545414
98.	45	.00107824	6.2885684
99.	53	.00018407	7.6159424
100.	98.400002	0	10.042507