



**TUGAS AKHIR - KS184822**

**ANALISIS KETAHANAN HIDUP PASIEN KANKER  
PAYUDARA DI RUMAH SAKIT XYZ DENGAN  
MENGUNAKAN REGRESI *COX PROPORTIONAL  
HAZARD***

**SEKAR KRISMAYA WENI  
NRP 062115 4000 0057**

**Dosen Pembimbing  
Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, S.Si., M.Si., Ph.D**

**PROGRAM STUDI SARJANA  
DEPARTEMEN STATISTIKA  
FAKULTAS MATEMATIKA, KOMPUTASI, DAN SAINS DATA  
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER  
SURABAYA 2019**





**TUGAS AKHIR - KS184822**

**ANALISIS KETAHANAN HIDUP PASIEN KANKER  
PAYUDARA DI RUMAH SAKIT XYZ DENGAN  
MENGUNAKAN REGRESI *COX PROPORTIONAL  
HAZARD***

**SEKAR KRISMAYA WENI  
NRP 062115 4000 0057**

**Dosen Pembimbing  
Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, S.Si., M.Si., Ph.D**

**PROGRAM STUDI SARJANA  
DEPARTEMEN STATISTIKA  
FAKULTAS MATEMATIKA, KOMPUTASI, DAN SAINS DATA  
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER  
SURABAYA 2019**

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*



**FINAL PROJECT - KS184822**

**SURVIVAL ANALYSIS OF BREAST CANCER PATIENTS  
IN RS. XYZ USING COX PROPORTIONAL HAZARD  
REGRESSION**

**SEKAR KRISMAYA WENI  
SN 062115 4000 0057**

**Supervisor  
Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, S.Si., M.Si., Ph.D**

**UNDERGRADUATE PROGRAMME  
DEPARTEMENT OF STATISTICS  
FACULTY OF MATHEMATICS, COMPUTING, AND DATA SCIENCE  
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER  
SURABAYA 2019**

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

**LEMBAR PENGESAHAN**

**ANALISIS KETAHANAN HIDUP PASIEN KANKER  
PAYUDARA DI RUMAH SAKIT XYZ DENGAN  
MENGUNAKAN REGRESI *COX PROPORTIONAL*  
*HAZARD***

**TUGAS AKHIR**

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Statistika  
pada

Program Studi Sarjana Departemen Statistika  
Fakultas Matematika, Komputasi, dan Sains Data  
Institut Teknologi Sepuluh Nopember

Oleh :

**Sekar Krismaya Weni**  
NRP. 062115 4000 0057

Disetujui oleh Pembimbing :

**Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, S.Si, M.Si., Ph.D**  
NIP. 19810223 200812 1 003



Mengetahui,  
Kepala Departemen Statistika



**Dr. Suhartono**  
NIP. 19710929 199512 1 001

SURABAYA, JULI 2019

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*



**ANALISIS KETAHANAN HIDUP PASIEN KANKER  
PAYUDARA DI RUMAH SAKIT XYZ DENGAN  
MENGUNAKAN REGRESI *COX PROPORTIONAL*  
*HAZARD***

**Nama Mahasiswa** : Sekar Krismaya Weni  
**NRP** : 062115 4000 00457  
**Departemen** : Statistika  
**Dosen Pembimbing** : Jerry Dwi Trijoyo P., S.Si., M.Si., Ph.D

**Abstrak**

*Kanker merupakan salah satu penyakit yang telah menjadi masalah kesehatan dalam masyarakat baik di dunia maupun di Indonesia. Salah satu jenis kanker yang sering terjadi adalah kanker payudara dimana kanker ini menempati posisi pertama dengan jumlah kasus terbanyak. Pada tahun 2018, total kematian kanker payudara mencapai 626.679 jiwa. Salah satu penyebab utama dalam kematian kanker payudara adalah terjadinya metastasis atau penyebaran sel kanker ke organ lain. Penanganan terhadap kanker payudara sebelum terjadinya metastasis menjadi penting untuk meningkatkan probabilitas ketahanan hidup pasien. Untuk itu dilakukan analisis survival dengan memodelkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi probabilitas ketahanan hidup pasien kanker payudara hingga terjadi penyebaran. Pemodelan dilakukan dengan menggunakan regresi *cox proportional hazard* dimana dibutuhkan terpenuhinya asumsi *proportional hazard*. Oleh karena itu, dalam penelitian ini digunakan uji *goodness of fit* *schoenfeld residuals* dan *grambsch and therneau test*. Berdasarkan hasil analisis, asumsi *proportional hazard* telah terpenuhi. Selain itu, faktor-faktor yang signifikan berpengaruh terhadap laju ketahanan metastasis pada pasien kanker payudara adalah *surgery*, *usia* dan *status hormonal*.*

***Kata Kunci : Kanker payudara, metastasis, regresi *cox proportional hazard*, uji *goodness of fit*.***

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

# **SURVIVAL ANALYSIS OF BREAST CANCER PATIENTS IN RS. XYZ USING COX PROPORTIONAL HAZARD REGRESSION**

**Name** : Sekar Krismaya Weni  
**Student Number** : 062115 4000 0057  
**Departement** : Statistics  
**Supervisor** : Jerry Dwi Trijoyo P., S.Si., M.Si., Ph.D

## **Abstract**

*Cancer is one of diseases that has become a health problem in society both in the world and in Indonesia. One type of cancer that often occurs is breast cancer where this cancer occupies the first position with the highest number of cases. In 2018, total breast cancer deaths reached 626,679 people. One of the main causes of breast cancer death is the occurrence of metastasis or the spread of cancer cells to other organs. Handling of breast cancer before the onset of metastasis is important to increase the probability of patient survival. For this reason, survival analysis is carried out by modeling the factors that are thought to affect the probability of survival of breast cancer patients until spread. Modeling is done using cox proportional hazard regression where proportional hazard assumptions are needed. Therefore, in this study used the goodness of fit schoenfeld test residuals and grambsch and therneau test. Based on the results of the analysis, the proportional hazard assumption has been fulfilled. In addition, the factors that significantly influence the metastatic resistance rate in breast cancer patients are surgery, age and hormonal status.*

***Keywords: Breast Cancer, Metastasis, Cox Proportional Hazard Regression, Goodness of Fit Test***

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan atas rahmat dan hidayah yang telah diberikan oleh Allah SWT sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan Tugas Akhir yang berjudul “**Analisis Ketahanan Hidup Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit XYZ dengan Menggunakan Regresi Cox *Proportional Hazard***” dengan baik dan lancar, dan tepat waktu.

Penulis menyadari bahwa dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini penulis telah banyak menerima bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Kedua orang tua penulis yang sangat berharga dan penulis sayangi, atas setiap do'a, nasihat, dan dukungan yang senantiasa diberikan, serta menjadi alasan utama penulis untuk menyelesaikan Tugas Akhir ini.
2. Bapak Jerry Dwi Trijoyo Purnomo, S.Si, M.Si., Ph.D selaku pembimbing, yang telah meluangkan waktu dan dengan sangat sabar memberikan bimbingan, saran, serta dukungan kepada penulis selama proses penulisan Tugas Akhir ini.
3. Ibu Wibawati S.Si., M.Si dan Bapak Dr. Bambang Widjanarko O., S.Si., M.Si selaku dosen penguji, yang telah memberikan saran dan motivasi demi kebaikan Tugas Akhir ini.
4. Bapak Dr. Suhartono selaku Kepala Departemen dan Ibu Dr. Santi Wulan Purnami, S.Si, M.Si selaku Ketua Program Studi Sarjana yang telah memberikan saran dan arahan dalam proses belajar di Departemen Statistika ITS.
5. Bapak Dr.rer.pol. Dedy Dwi Prastyo, S.Si., M.Si selaku dosen wali penulis yang selalu memberikan pengetahuan baru, saran serta pengajaran selama berada di Institut Teknologi Sepuluh Nopember.
6. Kepada dr. Vicky Damayanti, M.Kes selaku Direktur Rumah Sakit XYZ beserta seluruh civitas RS. XYZ yang telah memberikan izin kepada peneliti untuk melakukan penelitian,

dukungan serta bimbingan selama proses penyelesaian Tugas Akhir ini.

7. Seluruh teman-teman  $\Sigma 26$ , Statistika ITS angkatan 2015. Serta para sahabat F4 Squad, Rosi dan Nisa'u, Chiska, alifia, dek dhinar yang selama ini telah membantu, mendukung, dan mendengarkan keluh kesah penulis selama masa perkuliahan berlangsung.
8. Teman-teman seperjuangan Tugas Akhir khususnya Riska, Anindya, Yani, dan Novita yang selama ini telah berjuang bersama, saling membantu, dan memberikan semangat sehingga dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
9. Teman-teman HIMASTA-ITS 2017/2018 khususnya teman-teman laskar sosmas HIMASTA 2017/2018 yang selama masa perkuliahan telah memberikan banyak pembelajaran, kesempatan dan mendukung penulis dalam mengembangkan *softskill*.
10. Semua teman, relasi dan berbagai pihak yang tidak bisa penulis sebutkan namanya satu persatu yang telah membantu dalam penulisan laporan ini.

Penulis berharap Laporan Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan bagi ilmu pengetahuan. Kritik dan saran yang bersifat membangun akan sangat berguna bagi penelitian penulis yang lebih baik kedepannya, karena kesempurnaan hanya milik Allah SWT.

Surabaya, Mei 2019

Penulis

# DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>TITLE PAGE</b> .....	ii
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	x
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	xii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xviii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xx
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	6
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
1.5 Batasan Masalah .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	7
2.1 Analisis Survival.....	7
2.1.1 <i>Survival Time</i> .....	7
2.1.2 Data Tersensor.....	8
2.1.3 Fungsi <i>Survival</i> .....	9
2.1.4 Fungsi Kepadatan Peluang .....	10
2.1.5 Fungsi Hazard.....	10
2.1.6 Kurva <i>Kaplan-Meier</i> dan Uji <i>Log Rank</i> .....	11
2.2 Regresi <i>Cox Proportional Hazard</i> .....	13
2.2.1 Definisi <i>Cox Proportional Hazard</i> .....	13
2.2.2 Asumsi <i>Cox Proportional Hazard</i> .....	13
2.3 Pengujian Signifikansi Parameter .....	17
2.4 Pemilihan Model Terbaik .....	18
2.5 <i>Hazard Ratio</i> .....	19

2.6	Metastasis Kanker Payudara .....	19
2.7	Rs. XYZ .....	20
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....</b>		<b>23</b>
3.1	Sumber Data .....	23
3.2	Kerangka Konsep .....	23
3.3	Variabel Penelitian .....	28
3.4	Struktur Data .....	29
3.5	Langkah Analisis .....	30
3.6	Diagram Alir .....	30
<b>BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>33</b>
4.1	Analisis Statistika Deskriptif .....	33
4.1.1	Karakteritik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan <i>Estrogen Reseptor</i> ....	34
4.1.2	Karakteritik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan <i>Progesteron Reseptor</i> .....	35
4.1.3	Karakteritik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan HER2 .....	36
4.1.4	Karakteritik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Lokasi Tumor Primer .....	37
4.1.5	Karakteritik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan <i>Grade</i> .....	38
4.1.6	Karakteritik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Stadium .....	40
4.1.7	Karakteritik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan <i>Treatment Chemo- therapy</i> .....	41
4.1.8	Karakteritik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan <i>Treatment Surgery</i> .....	42
4.1.9	Karakteritik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan <i>Treatment Radio- therapy</i> .....	43



4.1.10	Karakteritik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan <i>Treatment Hormonal</i> .....	44
4.1.11	Karakteritik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Status Hormonal .....	45
4.1.12	Karakteritik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Riwayat Penyakit Payudara.....	46
4.1.13	Karakteritik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Riwayat Kanker Keluarga .....	47
4.2	Kurva <i>Kaplan-Meier</i> dan <i>Log-Rank Test</i> .....	48
4.2.1	<i>Reseptor Estrogen (RE)</i> .....	48
4.2.2	<i>Reseptor Progesteron (RP)</i> .....	50
4.2.3	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)</i> .....	51
4.2.4	Lokasi Tumor Primer .....	53
4.2.5	<i>Grade</i> .....	54
4.2.6	Stadium .....	55
4.2.7	<i>Treatment Hormonal</i> .....	56
4.2.8	<i>Treatment Chemotherapy</i> .....	58
4.2.9	<i>Treatment Surgery</i> .....	59
4.2.10	<i>Treatment Radiotherapy</i> .....	60
4.2.11	Status Hormonal.....	62
4.2.12	Riwayat Kanker Keluarga .....	63
4.2.12	Riwayat Penyakit Payudara.....	64
4.3	Analisis <i>Survival</i> Pada Pasien Metastasis Kanker Payudara Menggunakan Regresi <i>Cox Proportional Hazard</i> .....	66
4.3.1	Regresi <i>Cox Proportional Hazard</i> .....	66
4.3.2	Seleksi Model Terbaik .....	68
4.3.3	Uji Asumsi <i>Proportional Hazard</i> .....	71

4.3.3.1 Pendekatan PH Asumsi dengan <i>Schoenfeld Residuals</i> .....	71
4.3.3.2 Uji Asumsi dengan <i>Grambsch and Therneau test</i> .....	73
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	75
5.1 Kesimpulan .....	75
5.2 Saran .....	76
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	77
<b>LAMPIRAN</b> .....	81
<b>BIDATA PENULIS</b> .....	99

## DAFTAR TABEL

	Halaman
<b>TABEL 3.1</b> Variabel Penelitian .....	28
<b>TABEL 3.2</b> Struktur Data Penelitian .....	29
<b>TABEL 4.1</b> Statistika Deskriptif Variabel Penelitian .....	34
<b>TABEL 4.2</b> <i>Crosstab</i> variabel RE .....	34
<b>TABEL 4.3</b> <i>Crosstab</i> variabel PR.....	35
<b>TABEL 4.4</b> <i>Crosstab</i> variabel HER2.....	36
<b>TABEL 4.5</b> <i>Crosstab</i> variabel Lokasi Tumor Primer .....	38
<b>TABEL 4.6</b> <i>Crosstab</i> variabel <i>Grade</i> .....	39
<b>TABEL 4.7</b> <i>Crosstab</i> variabel Stadium .....	40
<b>TABEL 4.8</b> <i>Crosstab</i> variabel <i>Chemotherapy</i> .....	41
<b>TABEL 4.9</b> <i>Crosstab</i> variabel <i>Surgery</i> .....	42
<b>TABEL 4.10</b> <i>Crosstab</i> variabel <i>Radiotherapy</i> .....	43
<b>TABEL 4.11</b> <i>Crosstab</i> variabel Hormonal .....	44
<b>TABEL 4.12</b> <i>Crosstab</i> variabel Status Hormonal.....	45
<b>TABEL 4.13</b> <i>Crosstab</i> variabel Riwayat Penyakit Payudara ....	45
<b>TABEL 4.14</b> <i>Crosstab</i> variabel Riwayat Kanker Keluarga .....	47
<b>TABEL 4.15</b> Hasil Uji <i>Log-Rank</i> Variabel RE.....	49
<b>TABEL 4.16</b> Hasil Uji <i>Log-Rank</i> Variabel RP .....	51
<b>TABEL 4.17</b> Hasil Uji <i>Log-Rank</i> Variabel HER2 .....	52
<b>TABEL 4.18</b> Hasil Uji <i>Log-Rank</i> Variabel Lokasi Tumor Primer .....	53
<b>TABEL 4.19</b> Hasil Uji <i>Log-Rank</i> Variabel <i>Grade</i> .....	55
<b>TABEL 4.20</b> Hasil Uji <i>Log-Rank</i> Variabel Stadium .....	56
<b>TABEL 4.21</b> Hasil Uji <i>Log-Rank</i> Variabel <i>Treatment</i> <i>Hormonal</i> .....	57
<b>TABEL 4.22</b> Hasil Uji <i>Log-Rank</i> Variabel <i>Treatment</i> <i>Chemotherapy</i> .....	59
<b>TABEL 4.23</b> Hasil Uji <i>Log-Rank</i> Variabel <i>Treatment</i> <i>Surgery</i> .....	60

<b>TABEL 4.24</b>	Hasil Uji <i>Log-Rank</i> Variabel <i>Treatment Radiotherapy</i> .....	61
<b>TABEL 4.25</b>	Hasil Uji <i>Log-Rank</i> Variabel Status Hormonal.....	62
<b>TABEL 4.26</b>	Hasil Uji <i>Log-Rank</i> Variabel Riwayat Kanker Keluarga .....	64
<b>TABEL 4.27</b>	Hasil Uji <i>Log-Rank</i> Variabel Riwayat Penyakit Payudara .....	65
<b>TABEL 4.28</b>	Hasil Estimasi Parameter.....	66
<b>TABEL 4.29</b>	Estimasi Parameter Model Terbaik .....	69
<b>TABEL 4.30</b>	Hasil <i>Grambsch and Therneau Test</i> .....	73

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
<b>Gambar 2.1</b>	Ilustrasi Grafik.....14
<b>Gambar 3.1</b>	Kerangka Konsep Penelitian.....27
<b>Gambar 3.2</b>	Diagram Alir Penelitian.....31
<b>Gambar 4.1</b>	Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payu- dara .....33
<b>Gambar 4.2</b>	Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payu- dara Berdasarkan <i>Estrogen Reseptor</i> .....35
<b>Gambar 4.3</b>	Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payu- dara Berdasarkan <i>Progesteron Reseptor</i> .....36
<b>Gambar 4.4</b>	Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payu- dara Berdasarkan HER2 .....37
<b>Gambar 4.5</b>	Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payu- dara Berdasarkan Lokasi Tumor Primer.....38
<b>Gambar 4.6</b>	Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payu- dara Berdasarkan <i>Grade</i> .....39
<b>Gambar 4.7</b>	Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payu- dara Berdasarkan Stadium .....40
<b>Gambar 4.8</b>	Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payu- dara Berdasarkan <i>Chemotherapy</i> .....42
<b>Gambar 4.9</b>	Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payu- dara Berdasarkan <i>Surgery</i> .....43
<b>Gambar 4.10</b>	Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payu- dara Berdasarkan <i>Radiotherapy</i> .....44
<b>Gambar 4.11</b>	Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payu- dara Berdasarkan <i>Hormonal</i> .....45
<b>Gambar 4.12</b>	Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payu- dara Berdasarkan Status Hormonal .....46
<b>Gambar 4.13</b>	Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payu- dara Berdasarkan Riwayat Penyakit Payudara ..47

<b>Gambar 4.14</b>	Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Riwayat Kanker Keluarga ....	48
<b>Gambar 4.15</b>	Kurva <i>Survival</i> pada Variabel <i>Reseptor Estrogen</i> .....	49
<b>Gambar 4.16</b>	Kurva <i>Survival</i> pada Variabel <i>Reseptor Progesteron</i> .....	50
<b>Gambar 4.17</b>	Kurva <i>Survival</i> pada Variabel HER2.....	51
<b>Gambar 4.18</b>	Kurva <i>Survival</i> pada Variabel Lokasi Tumor Primer .....	53
<b>Gambar 4.19</b>	Kurva <i>Survival</i> pada Variabel <i>Grade</i> .....	54
<b>Gambar 4.20</b>	Kurva <i>Survival</i> pada Variabel Stadium.....	55
<b>Gambar 4.21</b>	Kurva <i>Survival</i> pada Variabel <i>Treatment Hormonal</i> .....	57
<b>Gambar 4.22</b>	Kurva <i>Survival</i> pada Variabel <i>Treatment Chemotherapy</i> .....	58
<b>Gambar 4.23</b>	Kurva <i>Survival</i> pada Variabel <i>Treatment Surgery</i> .....	59
<b>Gambar 4.24</b>	Kurva <i>Survival</i> pada Variabel <i>Treatment Radiotherapy</i> .....	61
<b>Gambar 4.25</b>	Kurva <i>Survival</i> pada Variabel Status Hormonal .....	62
<b>Gambar 4.26</b>	Kurva <i>Survival</i> pada Variabel Riwayat Kanker Keluarga.....	63
<b>Gambar 4.27</b>	Kurva <i>Survival</i> pada Variabel Riwayat Penyakit Payudara.....	65
<b>Gambar 4.28</b>	Hasil <i>Schoenfeld Residuals</i> .....	71

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran A.</b>	Data Penelitian .....	81
<b>Lampiran B.</b>	<i>Syntax Kaplan-Meier</i> pada Masing-masing Variabel Independen.....	82
<b>Lampiran C.</b>	<i>Output</i> Hasil Uji <i>Log Rank</i> pada Masing- masing Variabel Independen.....	86
<b>Lampiran D.</b>	<i>Syntax</i> Regresi <i>Cox Proportional Hazard</i> .....	91
<b>Lampiran E.</b>	Hasil <i>Output</i> Eliminasi <i>Backward</i> dengan Kriteria AIC.....	93

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia. Menurut *World Health Organization* (WHO), kanker merupakan istilah umum untuk sekelompok besar penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal di luar batas yang kemudian dapat menyerang bagian tubuh yang berdampingan dan atau menyebar ke organ lain. Istilah umum lainnya yang digunakan untuk menyebut penyakit kanker adalah tumor ganas dan neoplasma. Penyakit ini dapat mempengaruhi hampir seluruh bagian tubuh dan memiliki banyak anatomi dan molekuler. Berdasarkan data *Global Cancer Data* (GLOBOCAN), *International Agency for Research on Cancer*, pada tahun 2012, terdapat sebanyak 14.067.894 kasus kanker dan sebanyak 8.201.575 mengalami kematian di seluruh dunia. Pada tahun 2018, terjadi peningkatan kasus kanker menjadi 18,1 juta dengan jumlah kematian menjadi 9,6 juta jiwa. Satu dari 5 laki-laki dan satu dari 6 perempuan di seluruh dunia terserang penyakit kanker selama hidup mereka. Kanker paru-paru, prostat, kolorektal, lambung dan hati merupakan jenis kanker yang paling umum diderita oleh laki-laki, sedangkan kanker payudara, kolorektal, paru-paru, leher rahim dan kanker tiroid merupakan kanker yang paling umum diderita oleh perempuan.

Berdasarkan *International Agency for Research on Cancer* menyebutkan bahwa pada tahun 2018 setengah dari kematian akibat kanker di seluruh dunia terjadi di Asia. Hal ini dikarenakan wilayah tersebut memiliki 60% populasi global. Eropa dengan penyumbang populasi global sebesar 9% menyumbangkan sebesar 23,4% dari kasus kanker global dan sebesar 20,3% terjadi kematian. Benua Amerika dengan penyumbang sebesar 13,3% dari populasi global terdapat sebesar 21% kasus kanker dan sebesar 14,4% diantaranya mengalami kematian. Berbeda dengan wilayah

dunia lainnya, proporsi kematian akibat kanker di Asia dan Afrika masing-masing sebesar 57,3% dan 7,3%, hal ini dikarenakan wilayah ini memiliki frekuensi yang lebih tinggi dari jenis kanker tertentu yang terkait dengan prognosis yang lebih buruk dan tingkat kematian yang lebih tinggi. Sementara itu, di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) yang dilaksanakan oleh Badan penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2013, didapatkan prevalensi penderita kanker pada penduduk semua umur di Indonesia sebesar 1,4%. Prevalensi kanker tertinggi terdapat pada provinsi DI Yogyakarta sebesar 4,1% yang kemudian disusul oleh Jawa Tengah dan Bali dengan masing-masing prevalensi kanker sebesar 2,1% dan 2,0%. Prevalensi ini mengalami kenaikan menjadi 1,8% berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018. Hal ini menunjukkan bahwa kenaikan tingkat prevalensi kanker di Indonesia perlu untuk dicermati dengan tindakan pencegahan dan deteksi dini.

Salah satu penyumbang terbesar dalam penyakit kanker adalah kanker payudara. Kanker payudara merupakan jenis kanker yang banyak diderita oleh wanita. Pada tahun 2018, jumlah penderita kanker ini mencapai sekitar 2.088.849 jiwa dari total penyakit kanker di dunia atau sebesar 11,6%. Jumlah kasus ini menempati posisi pertama dengan jumlah kematian kanker payudara sebesar 6,6% atau sekitar 626.679 jiwa. Berdasarkan *American Cancer Society* (2017) menyebutkan bahwa angka kejadian kanker payudara di Amerika Serikat mencapai 252.710 kasus dimana sebesar 40.610 juta mengalami kematian. *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa kanker payudara adalah kanker yang paling banyak diderita oleh wanita baik di Negara berkembang maupun Negara maju tak terkecuali dengan Indonesia. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia dimana angka kejadiannya mencapai 42/100.000 wanita (Globocan, 2018). Penyakit kanker juga dapat diderita oleh laki-laki dengan frekuensi sekitar 1%. Di Indonesia, lebih dari 80% kasus ditemukan berada pada stadium lanjut

sehingga upaya pengobatan sulit untuk dilakukan. Oleh karena itu, diperlukan deteksi dini dan tindakan penanganan agar dapat mengurangi tingkat kematian kanker payudara. Salah satu program yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan melalui Subdit Pengendalian Penyakit Kanker, Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular, bekerja sama dengan lintas program terkait, pemerintah daerah, Lembaga Swadaya Masyarakat (LSM), organisasi profesi, *Female Cancer Program* (FCP), Solidaritas Istri Kabinet Indonesia Bersatu (SIKIB), dan Organisasi Aksi Solidaritas Era Kabinet Kerja (OASE-KK), serta PKK dalam mengembangkan program deteksi dini kanker leher rahim dan payudara adalah Pemeriksaan Payudara Klinis (SADANIS) atau *Clinical Breast Examination* (CBE) dan dengan pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI).

Keberhasilan dalam penanganan kanker payudara dapat dilihat dari probabilitas ketahanan hidup pasien kanker payudara. Ketahanan hidup pasien kanker payudara berdasarkan karakteristik demografi dan faktor klinis didapatkan ketahanan relative sebesar 54,3%. Nilai ketahanan ini masih rendah apabila dibandingkan dengan Negara lain seperti Amerika dengan ketahanan hidup pasien kanker payudara sebesar 89,3% dan Perancis dengan ketahanan hidup pasien kanker payudara sebesar 82,3% (Megawati, 2012). Sementara itu berdasarkan penelitian lain menghasilkan tingkat ketahanan hidup pasien kanker sebesar 51,07% (Sinaga, Ahmad, dan Hutajulu, 2017).

Salah satu penyebab utama dalam kematian kanker payudara adalah adanya metastasis atau penyebaran kanker payudara ke organ lain. Penyebaran ini dapat terjadi melalui darah (hematogen), pembuluh limfatik (limfogen) dan atau ekstensi langsung melalui dinding dada (perkontinuitatum). Berdasarkan *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), tingkat kelangsungan hidup lima tahun bagi wanita dengan metastasis kanker payudara adalah sebesar 27% sedangkan pada pria sebesar 25% dimana tingkat ini masih tergolong rendah. Terdapat beberapa faktor resiko yang dapat mempengaruhi terjadinya metastasis kanker payudara antara

lain *hormone-receptor*, HER2 positif, *triple-negatif*, *grade* serta stadium kanker saat pertama kali terdiagnosis. Meskipun demikian terjadinya metastasis pada pasien kanker payudara tidak dapat diramalkan secara pasti sehingga diperlukan adanya penelitian lebih lanjut untuk menentukan adanya faktor yang mempengaruhi terjadinya metastasis kanker payudara.

Salah satu analisis statistika yang dapat digunakan untuk mengetahui ketahanan pasien adalah analisis *survival*. Analisis *survival* adalah teknik statistik yang digunakan untuk menganalisis data yang bertujuan mengetahui variabel yang berpengaruh mulai dari awal kejadian sampai akhir kejadian (Kleinbaum dan Klein, 2012). Salah satu metode dalam analisis *survival* yang sering digunakan dalam analisis adalah regresi *cox proportional hazard*. Model regresi *cox proportional hazard* merupakan metode yang digunakan apabila *outcome* yang diobservasi adalah panjang waktu suatu kejadian. Metode ini merupakan metode semiparametrik. Salah satu penelitian yang telah dilakukan untuk mengetahui terjadinya metastasis kanker payudara adalah analisis faktor resiko yang berpengaruh dan lokasi tersering terjadinya metastasis kanker payudara (Jamnasi dkk., 2016). Hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa dari 10 faktor yang digunakan terdapat 3 faktor yang berpengaruh signifikan terhadap metastasis kanker payudara yaitu status T3-T4, status pN positif serta subtype *triple-negative*. Selain itu, dalam penelitian yang dilakukan terhadap kelangsungan hidup dari 1148 wanita yang didiagnosis menderita kanker payudara di Iran Selatan, dari faktor metastasis dan patologi, perpindahan kanker payudara ke tulang dan paru-paru, ukuran tumor, kelas histologis, jumlah node yang terlibat dan rasio kelenjar getah bening berpengaruh signifikan terhadap ketahanan hidup pasien kanker payudara (Rezaianzadeh dkk., 2009).

Pada penelitian tersebut belum melakukan pengecekan asumsi *proportional hazard* secara mendalam. Oleh karena itu pada penelitian ini selain akan dilakukan analisis ketahanan hidup pada pasien metastasis kanker payudara menggunakan analisis *survival* dengan faktor-faktor yang diduga berpengaruh terhadap

probabilitas ketahanan hidup juga akan dilakukan pengecekan asumsi. Pemenuhan asumsi dengan menggunakan metode ini sangat dibutuhkan sehingga dapat menghasilkan model yang valid. Oleh karena itu digunakan pendekatan grafik dan uji *goodness of fit* dalam pemenuhan asumsi. Pendekatan uji *goodness of fit* dilakukan dengan menggunakan metode *Schoenfeld Residuals* dan *Grambsch and Therneau Test* dalam pemenuhan asumsi. Variabel prediktor yang digunakan terdiri atas 14 variabel dengan variabel respon berupa *survival time*. Rumah Sakit XYZ dipilih karena merupakan salah satu rumah sakit pusat rujukan pasien kanker dari seluruh Indonesia. Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat memberikan rekomendasi faktor-faktor yang mempengaruhi waktu ketahanan hidup bagi pasien kanker payudara hingga terjadinya metastasis kanker payudara dan menentukan *treatment* terbaik untuk pasien metastasis kanker payudara di RS XYZ.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang banyak diderita oleh wanita. Berdasarkan data Globocan pada tahun 2018, angka kejadian kanker payudara mencapai 42/100.000 wanita dimana angka kejadian ini menempati posisi utama dalam kasus kanker. Total kematian yang disebabkan oleh kanker payudara mencapai 9,6 juta pada tahun 2018 dimana sebagian besar kematian ini disebabkan adanya metastasis kanker payudara. Oleh karena itu, berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka rumusan masalah yang ingin diteliti dalam penelitian ini adalah bagaimana model regresi Cox *proportional hazard* pada data pasien kanker payudara di RS XYZ serta apakah asumsi *proportional hazard* terpenuhi atau tidak dengan menggunakan uji *Schoenfeld Residuals* dan *Grambsch and Therneau Test*.

## **1.3 Tujuan**

Berdasarkan rumusan masalah yang akan diselesaikan maka tujuan penelitian yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien kanker payudara hingga terjadi metastasis kanker payudara di RS XYZ dengan menggunakan regresi *Cox proportional hazard*.
2. Melakukan pengecekan asumsi *proportional hazard* dengan uji *goodness of fit* pada model regresi Cox yang didapatkan.

#### **1.4 Manfaat**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Membantu peneliti dalam mengaplikasikan ilmu statistika khususnya dalam bidang lingkungan kesehatan.
2. Dapat menjadi tambahan wawasan serta memberikan informasi kepada pasien kanker payudara yang berada di RS XYZ dan masyarakat pada umumnya mengenai faktor-faktor yang berpengaruh terhadap laju ketahanan hidup penderita kanker payudara hingga terjadinya metastasis kanker payudara serta *treatment* terbaik untuk penyembuhannya.

#### **1.5 Batasan Masalah**

Batasan masalah yang digunakan dalam penelitian ini adalah data yang digunakan merupakan data pasien kanker payudara yang sedang menjalani perawatan maupun pengobatan di RS. XYZ sampai dengan terjadi metastasis atau penyebaran kanker payudara. Selain itu, akan digunakan tipe *right censoring* dalam data. Lebih lanjut metode analisis survival yang digunakan adalah regresi *Cox proportional hazard*.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Analisis Survival**

Analisis survival atau analisis ketahanan adalah suatu metode statistik yang berkaitan dengan waktu dari suatu objek yang dimulai dari *time origin* atau *start point* sampai terjadinya kejadian tertentu yang telah ditetapkan (*failure event* atau *end point*). Analisis survival adalah teknik statistik yang digunakan untuk menganalisis data yang bertujuan mengetahui variabel yang berpengaruh mulai dari awal kejadian sampai akhir kejadian (Kleinbaum dan Klein, 2012). Menurut Kleinbaum dan Klein (2012) ada beberapa tujuan dalam analisis survival yaitu :

1. Mengestimasi atau memperkirakan dan menginterpretasikan fungsi survival atau hazard dari data survival.
2. Membandingkan fungsi survival dan fungsi hazard pada dua atau lebih kelompok
3. Menilai hubungan variabel-variabel explanatory dengan waktu survival.

##### **2.1.1 Survival Time**

Waktu survival adalah jangka waktu dari awal dilakukan pengamatan pada suatu individu sampai terjadinya suatu peristiwa khusus. Peristiwa khusus tersebut dapat berupa kematian, kegagalan, sembuhnya responden dari penyakit pada suatu percobaan. Dalam menentukan waktu survival, ada tiga faktor yang dibutuhkan yaitu :

1. *Time origin* atau *starting point* (titik awal) adalah waktu awal dimana dilakukannya pencatatan untuk menganalisis suatu kejadian.
2. *Ending event of interest* (kejadian akhir) adalah waktu pencatatan berakhir. Waktu ini berguna untuk mengetahui waktu tersensor atau tidak tersensor seorang pasien untuk bisa melakukan analisis. *Measurement scale for the passage of time* sebagai batas dari waktu kejadian dari awal sampai

akhir penelitian. Skala dapat diukur dalam hari, minggu, bulan atau tahun.

*Survival time* berbeda dengan *calendar time*. Pada konsep *calendar time*, objek mulai diamati pada waktu yang berbeda, sedangkan pada konsep analisis survival waktu diatur seolah-olah mulai pengamatan pada waktu yang bersamaan. Penentuan *start* dan *stop* dalam analisis survival sangat penting untuk menentukan siapa saja subjek yang berisiko dalam suatu kejadian.

### 2.1.2 Data Tersensor

Dalam analisis survival, terdapat kesulitan dalam pengamatan data yaitu adanya kemungkinan pengamatan beberapa individu yang tidak dapat di observasi berawal dari *start point* hingga *end point*, keadaan tersebut dikatakan data tersensor (Kleinbaum dan Klein, 2012). Penyensoran adalah salah satu langkah yang harus dilakukan untuk melengkapi ketidaklengkapan suatu data pengamatan. Data dikatakan tersensor apabila data tidak dapat diamati secara lengkap karena subjek penelitian yang hilang atau mengundurkan diri atau sampai akhir penelitian subjek tersebut belum mengalami suatu kejadian tertentu, sedangkan data yang dapat diamati secara lengkap sampai penelitian berakhir disebut data yang tidak tersensor (Lee, 2003). Menurut Collet (1994) terdapat tiga jenis sensor dalam analisis survival yaitu :

1. Sensor Kanan (*Right Censored*) terjadi apabila observasi dari awal penelitian belum mengalami *failure event* sampai akhir penelitian.
2. Sensor Kiri (*Left Censored*) terjadi apabila *failure event* telah terjadi sebelum penelitian dimulai.
3. Sensor Interval (*Interval Censored*) terjadi apabila *failure event* dari pasien terjadi pada interval penelitian akan tetapi tidak teramati.

Menurut Collet (1994), terdapat tiga penyebab data dikatakan tersensor antara lain sebagai berikut.

1. *Loss to follow up*, terjadi apabila pasien memutuskan untuk pindah ke rumah sakit lain atau menolak untuk diamati.



2. *Drop out*, terjadi apabila pasien memilih untuk pulang paksa dari rumah sakit.
3. *Termination of Study*, terjadi apabila setelah masa penelitian berakhir sementara pasien belum mencapai *failure event*.

Menurut Kleinbaum dan Klein (2012) secara umum terdapat tiga penyebab terjadinya penyensoran yaitu :

1. *The study ends* yaitu jika penelitian telah berakhir akan tetapi pasien belum mengalami *failure event*.
2. *Loss to follow up* yaitu jika seorang pasien tidak melanjutkan pengobatan atau karena pindah rumah sakit ketika penelitian berlangsung.
3. *Withdraws from the study* yaitu jika seorang pasien meninggal karena penyebab lain.

### 2.1.3 Fungsi Survival

Fungsi survival merupakan dasar dalam analisis survival, karena meliputi probabilitas survival dari waktu yang berbeda-beda yang memberikan informasi tentang data survival. Menurut Lee (1997), fungsi survival adalah peluang suatu individu dapat bertahan hidup lebih dari waktu  $t$ , dan biasanya dinyatakan dengan  $S(t)$ .

$$S(t) = P(T > t) \quad (2.1)$$

Jika  $f(t)$  merupakan fungsi densitas peluang dari  $T$  maka fungsi distribusi kumulatif  $F(t)$  adalah

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(u) du \quad (2.2)$$

dimana  $F(t)$  merupakan komplemen dari  $S(t)$ , sehingga :

$$S(t) + F(t) = 1 \text{ atau } S(t) = 1 - F(t) \quad (2.3)$$

Berdasarkan persamaan (2.2) dan (2.3) maka fungsi survival  $S(t)$  dapat ditentukan sebagai berikut.

$$S(t) = 1 - F(t) = 1 - \int_0^t f(u) du \quad (2.4)$$

dimana  $F(t)$  merupakan fungsi distribusi kumulatif dari distribusi dugaan pada data survival. Fungsi survival ini digunakan untuk mengetahui probabilitas waktu survival dari waktu mulai (*starting point*) hingga waktu ke- $t$ .

#### 2.1.4 Fungsi Kepadatan Peluang (*Probability Density Function*)

Waktu survival  $T$  mempunyai densitas peluang yaitu peluang suatu individu akan gagal pada interval yang pendek  $(t, t + \Delta t)$  persatuan waktu dan dinotasikan dengan  $f(t)$ . Fungsi densitas peluang dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left[ \frac{P(t < T, t + \Delta t)}{\Delta t} \right] \quad (2.5)$$

#### 2.1.5 Fungsi Hazard (*Hazard Function*)

Fungsi Hazard digunakan untuk menyatakan *hazard rate* atau laju kesembuhan maupun kelangsungan hidup hingga waktu ke- $t$ . Fungsi *hazard* yang digunakan adalah sebagai berikut.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < t + \Delta t \mid T \geq t)}{\Delta t} \right\} \quad (2.6)$$

Dimana  $T$  merupakan variabel random yang berada diantara  $t$  dan  $(t, \Delta t)$ . Untuk  $\Delta t$  yang sangat kecil (mendekati nol), maka fungsi hazardnya adalah sebagai berikut.

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

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (2.7)$$

dimana  $f(t)$  merupakan *probability density function* (PDF) dari distribusi data survival yang diestimasi dan diketahui bahwa :

$$\int_0^t f(u)du = 1 - S(t) \quad (2.8)$$

Apabila Persamaan (2.8) diturunkan terhadap  $t$  maka akan didapatkan sebagai berikut.

$$f(t) = \frac{d(1 - S(t))}{dt} \quad (2.9)$$

Jika Persamaan (2.9) disubstitusikan pada persamaan (2.7) maka akan didapatkan hasil sebagai berikut.

$$h(t) = \frac{d(1 - S(t))}{dt} \frac{1}{S(t)} \quad (2.10)$$

sehingga secara umum hubungan fungsi survival dan fungsi *hazard* adalah sebagai berikut.

$$h(t) = -\frac{d}{dt} \log S(t) \quad (2.11)$$

### 2.1.6 Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log Rank

Kurva *Kaplan-Meier* dalam analisis survival digunakan untuk menaksir fungsi survival (Kleinbaum dan Klein, 2012). Kurva *Kaplan-Meier* merupakan kurva yang menggambarkan hubungan antara estimasi fungsi survival dengan waktu survival. Jika probabilitas dari *Kaplan-Meier* dinotasikan dengan  $S_{t_{(i)}}$  maka persamaan umum *Kaplan-Meier* adalah sebagai berikut.

$$S(t_{(i)}) = S(t_{(i-1)}) \times Pr(T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}) \quad (2.12)$$

$$S(t_{(i-1)}) = \prod_{j=1}^{i-1} Pr(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)}) \quad (2.13)$$

dimana  $S(t_{(i-1)})$  probabilitas suatu objek bertahan sampai waktu ke  $(t_{(i-1)})$  dan  $Pr(T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)})$  merupakan probabilitas suatu objek bertahan sampai setelah waktu ke  $t_{(i)}$  dengan syarat objek mampu bertahan hidup tidak kurang dari  $t_{(i)}$ .

Uji *Log-Rank* digunakan untuk membandingkan kurva *survival Kaplan Meier* dalam kelompok yang berbeda. Hipotesis dalam uji *log-rank* adalah sebagai berikut.

$H_0$  : tidak ada perbedaan kurva *survival* antar kelompok yang berbeda

$H_1$  : minimal terdapat satu perbedaan kurva *survival* antar kelompok yang berbeda

Statistik uji :

$$\chi^2 \approx \sum_{g=1}^G \frac{(O_g - E_g)^2}{E_g} \quad (2.14)$$

dimana :

$$O_g - E_g = \sum_{i=1}^n \sum_{g=1}^G (m_{gi} - e_{gi}) \quad (2.15)$$

$$e_{gi} = \left( \frac{n_{gi}}{\sum_{g=1}^G n_{gi}} \right) \left( \sum_{g=1}^G m_{gi} \right) \quad (2.16)$$

Keterangan :

$O_g$  : nilai observasi individu kelompok ke-g

$E_g$  : nilai ekspektasi individu kelompok ke-g

$m_{gi}$  : jumlah subjek yang gagal dalam kelompok ke-g pada waktu

$t_{(i)}$

$n_{gi}$  : jumlah subjek pada kelompok ke-g yang tidak mengalami *event* pada waktu ke  $t_{(i)}$

$e_{gi}$  : nilai ekspektasi dalam kelompok ke-g pada waktu  $t_{(i)}$

G : banyak kelompok

Daerah penolakan :

Tolak  $H_0$  apabila nilai  $\chi^2_{hitung} > \chi^2_{\alpha(G-1)}$ , sehingga dapat disimpulkan bahwa minimal terdapat satu perbedaan antar kurva *survival*.

## 2.2 Regresi Cox Proportional Hazard (Cox PH)

### 2.2.1 Definisi Cox Proportional Hazard

Menurut Kleinbaum dan Klein (2012) model cox PH adalah pemodelan matematika yang sangat populer yang digunakan untuk menganalisis data survival. Regresi Cox PH digunakan apabila *outcome* yang diobservasi adalah panjang waktu suatu kejadian. Model Cox PH biasanya ditulis dalam bentuk model *hazard* sebagai berikut.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i} \quad (2.17)$$

Keterangan :

$h_0(t)$  : *baseline hazard function*

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$  : koefisien regresi

$x_1, x_2, \dots, x_p$  : nilai variabel untuk individu ke- $i$

Model pada persamaan (2.16) memberikan informasi *hazard* pada waktu ke- $t$  setiap individu dengan memberikan spesifikasi dari kumpulan variabel explanatory yang dinotasikan dengan  $\mathbf{X}$ .

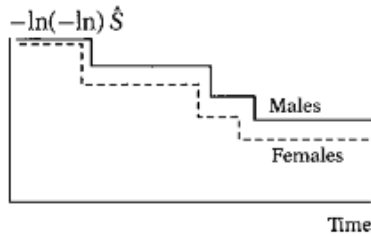
### 2.2.2 Asumsi Cox Proportional Hazard

Asumsi terpenting yang harus dipenuhi dalam regresi Cox adalah asumsi *proportional hazard* yang berarti bahwa rasio fungsi *hazard* konstan dari waktu ke waktu atau ekuivalen dengan pernyataan bahwa rasio fungsi *hazard* suatu individu terhadap fungsi *hazard* individu yang lain adalah proporsional. Menurut Kleinbaum dan Klein (2012), apabila rasio fungsi *hazard* tidak

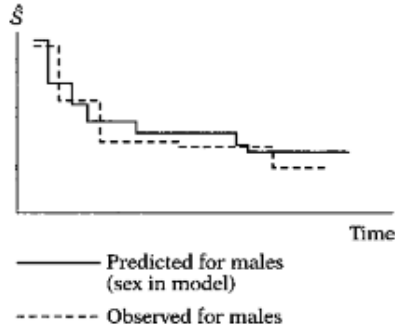
terpenuhi maka model Cox tidak valid. Untuk mengecek asumsi *proportional hazard* dapat dilakukan dengan pendekatan grafik plot *log minus log survival* dan *goodness of fit*.

a. Grafik plot *log minus log survival*

Terdapat dua jenis grafik yang dapat digunakan dalam pengujian asumsi PH yaitu  $-\ln[-\ln S(t)]$  terhadap waktu survival dan plot kurva *Kaplan-Meier* pengamatan (*observed*) dan prediksi (*expected*) dari model Cox PH. Berikut merupakan ilustrasi dari kedua grafik tersebut.



(a)



(b)

**Gambar 2.1** (a) Ilustrasi Grafik  $-\ln[-\ln S(t)]$ , (b) Ilustrasi Grafik *Observed versus Expected*.

Pada Gambar 2.1, (a) merupakan ilustrasi grafik  $-\ln[-\ln S(t)]$ , dimana asumsi PH terpenuhi apabila garis antar kategori sejajar sedangkan pada poin (b) merupakan ilustrasi gambar *observed*

*versus expected* dimana asumsi PH dikatakan terpenuhi apabila garis antara *observed* dengan *expected* berhimpit atau berdekatan.

b. *Uji Goodness of Fit (GOF Test)*

1) *Schoenfeld Residuals*

Pengujian asumsi dengan *schoenfeld residuals* digunakan untuk menguji independensi antara residual dan waktu. Residual *Schoenfeld* terdapat pada setiap variabel prediktor pada model dan pada setiap objek yang mengalami *event* atau metastasis kanker payudara.

Langkah-langkah pengujian asumsi PH dengan menggunakan *Schoenfeld residuals* adalah sebagai berikut (Tableman dan Kim, 2004).

- i. Menggunakan model Cox PH untuk mendapatkan residual *Schoenfeld* untuk setiap variabel prediktor. Residual *Schoenfeld* terdapat pada setiap variabel prediktor pada model dan pada setiap objek yang mengalami *event*. Residual *Schoenfeld* dari variabel prediktor ke- $j$  dari individu yang mengalami *event* pada waktu  $t_{(i)}$  dapat dirumuskan sebagai berikut.

$$PR_{ji} = \delta_i \left[ x_{ji} - \frac{\sum_{l \in R(t_i)} x_{jl} \exp(\beta' x_l)}{\sum_{l \in R(t_i)} \exp(\beta' x_l)} \right] \quad (2.18)$$

Keterangan :

$PR_{ji}$  : residual *schoenfeld* ada pada setiap variabel ke- $j$  individu yang mengalami *event* pada waktu  $t_{(i)}$

$(R(t_{(i)}))$  : jumlah objek yang memiliki resiko pada saat  $t_{(i)}$

$\delta_i$  : bernilai 0 apabila tersensor dan 1 apabila terjadi *event*

$x_{ji}$  : nilai dari variabel prediktor ke- $j$  dari individu yang mengalami *event* pada waktu  $t_{(i)}$

- ii. Mengurutkan waktu survival dari yang terkecil hingga terbesar

- iii. Membuat variabel *rank* waktu survival yang telah diurutkan berdasarkan waktu survival mulai dari individu yang mengalami *event* pertama kali
- iv. Menghitung korelasi antara variabel residual *Schoenfeld* dan *rank* waktu survival untuk setiap variabel menggunakan koefisien korelasi *Pearson* sebagai berikut.

$$r_{RT,PR_i} = \frac{\sum_{i=1}^n (PR_{ji} - \overline{PR}_{ji})(RT_i - \overline{RT}_i)}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (PR_{ji} - \overline{PR}_{ji})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (RT_i - \overline{RT}_i)^2}} \quad (2.19)$$

Keterangan :

$PR_{ji}$  : residual *schoenfeld*

$RT_i$  : *rank* waktu survival (*mean*)

- v. Menguji korelasi antara variabel residual *Schoenfeld* dan *rank* waktu survival.

Hipotesis:

$H_0 : \rho = 0$  (Tidak ada korelasi antara *residual* dan *survival time*)

$H_0 : \rho \neq 0$  ( ada korelasi antara *residual* dan *survival time*)

Statistik Uji:

$$t = \frac{r_{RT,PR_i} \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{RT,PR_i}^2}} \quad (2.20)$$

Daerah Kritis : tolak  $H_0$  apabila  $|t_{hit}| > t_{\frac{\alpha}{2}, n-2}$  atau *p-value*

kurang dari  $\alpha$ . Model *cox proportional hazard* dikatakan memenuhi asumsi PH jika uji korelasi tidak signifikan yang berarti bahwa tidak terdapat korelasi antara residual *Schoenfeld* dengan *rank* waktu survival.

## 2) Grambsch and Therneau Test

Grambsch dan Therneau (1994) menggeneralisasi pendekatan Schoenfeld (1982) dalam pengujian asumsi



*proportional hazard*. Dengan asumsi fungsi *hazard* sebagai berikut.

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp[\{\beta + G(t)\theta\}' X_i(t)] \quad (2.21)$$

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

$$T(G) = \left( \sum_{m=1}^M G_m \hat{r}_m \right)^T D^{-1} \left( \sum_{m=1}^M G_m \hat{r}_m \right) \quad (2.22)$$

dengan

$$D = \sum_{m=1}^M G_m V_m G_m^T - \left( \sum_{m=1}^M G_m V_m \right) \left( \sum_{m=1}^M V_m \right)^{-1} \left( \sum_{m=1}^M G_m V_m \right)^T \quad (2.23)$$

dimana  $V_m$  merupakan observasi varians dari  $\beta$  pada waktu ke  $t_m$  yang mempunyai sebuah distribusi  $\chi^2$  dengan derajat bebas  $p$ . Rata-rata matrik varians  $\bar{V} = I^{-1}(\hat{\beta}) / M$  digunakan untuk mendekati  $V_m$ .

### 2.3 Pengujian Signifikansi Parameter

Pengujian ini digunakan untuk mengetahui apakah estimasi parameter yang diperoleh telah signifikan atau tidak. Pengujian signifikansi dilakukan secara serentak dan parsial sebagai berikut.

#### 1. Pengujian Serentak

Hipotesis yang digunakan adalah sebagai berikut.

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

$$H_1 : \text{minimal terdapat satu } \beta_k \neq 0, k=1,2,\dots,p$$

Statistik uji yang digunakan adalah sebagai berikut.

$$G^2 = -2 \ln \frac{L(\hat{\omega})}{L(\hat{\Omega})} \quad (2.24)$$

dengan

$$L(\hat{\omega}) = \prod_{i=1}^n \frac{\exp(\beta')}{\sum_{l \in R(t_{(i)})} \exp(\beta')} \quad (2.25)$$

$$L(\widehat{\Omega}) = \prod_{i=1}^n \frac{\exp(\widehat{\beta}' \mathbf{x}_{(i)})}{\sum_{l \in R(i)} \exp(\widehat{\beta}' \mathbf{x}_{(i)})} \quad (2.26)$$

Keterangan :

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

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

$p$  : banyaknya parameter dalam model

Tolak  $H_0$  apabila  $G^2 > \chi_{\alpha, p}^2$  atau  $p\text{-value} < \alpha$

## 2. Pengujian Parsial

Hipotesis yang digunakan adalah sebagai berikut.

$$H_0 : \beta_k = 0$$

$$H_1 : \beta_k \neq 0, k=1,2,\dots,p$$

Statistik uji yang digunakan adalah sebagai berikut.

$$W^2 = \frac{\widehat{\beta}_k^2}{(\text{SE}(\widehat{\beta}_k))^2} \quad (2.27)$$

Tolak  $H_0$  apabila  $W^2 > \chi_{\alpha, 1}^2$  atau  $p\text{-value} < \alpha$

## 2.4 Pemilihan Model Terbaik

Dalam penelitian ini akan digunakan kriteria *Akaike Information Criterion* (AIC) dalam pemilihan model terbaik. Kriteria ini adalah salah satu kriteria kesesuaian model dalam mengestimasi model secara statistik. Kriteria ini digunakan apabila dalam penelitian bertujuan untuk menentukan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap model. Besarnya nilai AIC sejalan dengan nilai dari devians model. Apabila nilai devians kecil maka akan menghasilkan tingkat kesalahan yang kecil sehingga model yang didapatkan semakin tepat. Nilai devians akan kecil apabila nilai dari rasio antara fungsi *likelihood* di bawah  $H_0$  dengan fungsi *likelihood* dibawah populasi semakin besar. Hal ini menunjukkan bahwa parameter yang diuji semakin mendekati parameter

populasi yang sebenarnya yang berarti bahwa dugaan model semakin baik. Oleh karena itu, model terbaik adalah dengan nilai AIC terkecil dan devians terkecil (Novitasari, 2014). Nilai AIC dirumuskan sebagai berikut.

$$AIC = -2\ln L(\tilde{\theta}) + 2p \quad (2.28)$$

Dimana :

$p$  : banyaknya parameter yang digunakan

$L(\tilde{\theta})$  : nilai *likelihood*

## 2.5 Hazard Ratio

*Hazard Ratio* merupakan rasio dari *hazard rate* antara satu individu dengan individu yang lainnya. Nilai estimasi dari *hazard ratio* didapatkan dengan mengeksponensialkan koefisien regresi Cox pada masing-masing variabel independen yang signifikan dengan nilai *hazard ratenya*. Misalkan X merupakan sebuah variabel independen dengan dua kategori yaitu kategori 0 dan kategori 1. Hubungan antara variabel X dengan *hazard rate* dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$h_0(t | x) = h_0(t)e^{\beta x} \quad (2.29)$$

Maka individu dengan  $x=0$  memiliki fungsi hazard sebagai berikut.

$$h_0(t | x=0) = h_0(t)e^{\beta 0} = h_0(t) \quad (2.30)$$

Individu dengan  $x=1$  memiliki fungsi hazard sebagai berikut.

$$h_0(t | x=1) = h_0(t)e^{\beta 1} = h_0(t)e^{\beta} \quad (2.31)$$

sehingga nilai *hazard ratio* dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut.

$$HR = \frac{h_0(t | x=1)}{h_0(t | x=0)} = \frac{h_0(t)e^{\beta}}{h_0(t)} = e^{\beta} \quad (2.32)$$

Nilai *hazard ratio* yang dihasilkan memiliki arti bahwa laju kegagalan pada individu dengan kategori  $x=1$  adalah sebesar  $e^{\beta}$  kali dibandingkan individu dengan kategori  $x=0$ .

## 2.6 Metastasis Kanker Payudara

Kanker payudara adalah tumor ganas yang terbentuk dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang tanpa terkendali sehingga dapat menyebar diantara jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya (Kementerian Kesehatan RI, 2016). Kanker payudara adalah pertumbuhan sel yang abnormal pada jaringan payudara seseorang. Payudara seseorang terdiri dari lobules (kelenjar susu), duktus (saluran susu), lemak dan jaringan ikat, pembuluh darah dan *limfe*. Sebagian besar kanker payudara bermula pada sel-sel yang melapisi duktus (Kanker ductal), beberapa formula di lobules serta sebagian kecil bermula di jaringan lain (Novianti dan Purnami, 2012). Penamaan kanker payudara didasarkan pada area pertama kali sel kanker muncul, baik dibagian duktus maupun bagian lobular. Selain itu, sel kanker tersebut terletak pada satu area atau menyebar mengelilingi payudara.

Kanker payudara dapat menyebar ke daerah yang jauh dari lokasi awal kanker yang disebut dengan istilah “metastasis”. Penyebaran kanker payudara dapat terjadi ke paru-paru, tulang, otak dan payudara kontralateral. Metastasis kanker payudara ini dapat berkembang ketika sel-sel kanker payudara melepaskan diri dari tumor primer dan memasuki aliran darah atau sistem limfatik. Sistem ini membawa cairan ke seluruh tubuh dimana sel-sel kanker dapat melakukan perjalanan dalam cairan yang jauh dari tumor aslinya. Sel-sel tersebut kemudian dapat mengendap dan tumbuh di bagian tubuh yang berbeda dan membentuk tumor.

## 2.7 Rumah Sakit XYZ

Rumah sakit XYZ merupakan salah satu rumah sakit yang bergerak khusus dalam penanganan penyakit kanker. Rumah sakit ini hadir dengan membawa konsep “*Boutique Hospital*” dimana pelayanan medic terpadu terkoordinasi dengan optimal sesuai dengan kebutuhan masyarakat dan perkembangan teknologi. Inovasi layanan medic di RS. XYZ:

- a) *One Stop Services*, artinya dengan melalui satu pintu, semua prosedur pemeriksaan akan selesai dengan cepat dan akurat.

Proses penegakan diagnostic dapat diselesaikan dalam waktu kurang dari 4 jam.

- b) *Patient Center Care*, system layanan yang terintegrasi (*integrated care* ) dan berfokus pada keluhan, kondisi dan kebutuhan pasien. Semua tindakan medic berjalan dalam koordinasi yang optimal dan termonitor dengan baik.

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1 Sumber Data**

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang didapatkan dari rekam medis pasien penderita kanker payudara pada periode 2011-2018 di Rumah Sakit XYZ. Data terdiri atas 265 pasien penderita kanker payudara. Data berupa waktu *survival* dan faktor-faktor resiko yang diduga mempengaruhi terjadinya metastasis kanker payudara.

#### **3.2 Kerangka Konsep**

Faktor resiko penyebab terjadinya metastasis atau penyebaran kanker payudara ke organ lain menjadi penting untuk dilakukan analisis karena metastasis merupakan penyebab utama kematian pada pasien kanker payudara. Terdapat beberapa faktor yang diduga mempengaruhi terjadinya metastasis diantaranya adalah sebagai berikut.

1. Usia saat diagnosis

Salah satu faktor resiko yang diduga dapat mempengaruhi persebaran kanker payudara adalah usia saat diagnosis. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Denmark menunjukkan bahwa perempuan berusia <35 tahun saat diagnosis memiliki lebih besar resiko untuk terjadinya *metastasis* ke kelenjar getah bening regional (Kroman dkk, 2000).

2. Riwayat Kanker Keluarga

Seseorang yang memiliki riwayat kanker keluarga memiliki resiko kanker payudara yang lebih besar dibandingkan dengan seseorang tanpa riwayat kanker keluarga.

3. Riwayat Penyakit Payudara

Riwayat penyakit payudara yang diderita oleh pasien seperti benjolan payudara diduga dapat mempengaruhi terjadinya metastasis kanker payudara.

4. *Hormone Receptor-Positive*

Kanker payudara mengekspresikan *reseptor estrogen* (ER) dan atau *reseptor progesterone* (PR). Reseptor ini merupakan protein yang ditemukan di dalam sel. Tumor yang memiliki *reseptor estrogen* disebut dengan ER positif sedangkan tumor yang memiliki *reseptor progesterone* disebut dengan PR positif. Pasien kanker payudara dengan ER dan PR positif memiliki kemungkinan terjadi pertumbuhan sel kanker yang distimulasi oleh *estrogen* tersebut.

5. HER2

Gen HER2 atau disebut juga dengan *Human epidermal growth factor receptor 2* merupakan gen yang berlokasi di kromosom 17, mengkode faktor pertumbuhan pada permukaan sel epitel payudara normal. Kelebihan HER2 dapat membuat sel-sel kanker tumbuh dan menyebar lebih cepat daripada sel-sel dengan kadar protein yang normal

6. Stadium

Stadium kanker terbagi menjadi beberapa sebagai berikut (Riadi, 2016).

- Stadium 0

Stadium 0 adalah istilah yang biasanya digunakan untuk menjelaskan adanya sel yang abnormal, dimana sel tersebut bukanlah kanker invasif. Pada stadium ini terapi yang dapat dipilih antara lain lumpectomy dengan radiasi atau mastektomi sederhana.

- Stadium 1

Stadium 1 merupakan stadium awal pada kanker payudara infasif dimana sel kanker telah menyerang jaringan payudara di sekitar tempat payudara tersebut tetapi belum menyebar ke organ lain atau kelenjar getah bening. Ukiran tumor tidak lebih dari 2 cm.

- Stadium 2

Ukuran tumor pada stadium 2 antara 2-5 cm dan tidak terdapat penyebaran di organ lain maupun kelenjar getah



benign. Pada stadium ini terapi radiasi disarankan sebelum dan sesudah pembedahan.

- Stadium 3

Ukuran tumor pada stadium ini 2 cm atau lebih dengan penyebaran di kelenjar ketiak, intra dan supraklavikular, infiltrasi ke fasia pectoralis.

- Stadium 4

Kanker payudara pada stadium ini sudah mengalami metastase ke bagian yang jauh seperti tengkorak, tulang punggung, paru-paru dan hati.

7. Lokasi tumor Primer

Lokasi awal terjadinya kanker payudara terbagi menjadi tiga lokasi yaitu lokasi kiri, lokasi kanan serta terjadi pada kedua lokasi.

8. Status Hormonal

Status hormonal pasien saat terdiagnosis terbagi menjadi dua yaitu *premenopause* dan *postmenopause*. Pada pasien yang terdiagnosis dengan status hormonal *post menopause* diduga memiliki resiko yang lebar dibandingkan dengan *pre menopause*.

9. *Grade*

Tingkatan atau *grade* dalam kanker payudara menunjukkan perkembangan sel kanker payudara. *Grade* terbagi menjadi tiga Antara lain yaitu

- *Grade 1* atau *well differentiated* : sel kanker tumbuh secara lamban dan bentuk sel kanker masih seperti sel normal.
- *Grade 2* atau *moderately differentiated* : sel kanker tumbuh secara cepat dan bentuk sel menyerupai sel kanker pada *grade 1* dan *grade 3*.
- *Grade 3* atau *poorly differentiated* : sel kanker tumbuh sangat cepat dan bentuk sel kanker sangat berbeda dari sel normal.

#### 10. *Hormonal Therapy*

Terapi hormon atau disebut juga dengan terapi endokrin merupakan pengobatan yang efektif untuk tumor dengan hasil positif pada ER atau PR. Tujuan dari jenis terapi ini adalah untuk menurunkan kadar estrogen dan progesteron dalam tubuh sehingga tidak sampai pada sel kanker.

#### 11. *Chemotherapy*

Kemoterapi adalah penggunaan obat-obatan untuk menghancurkan sel-sel kanker, biasanya dengan mengakhiri kemampuan sel-sel kanker untuk tumbuh dan membelah. Pada pasien kanker payudara dengan metastasis, pemberian obat dilakukan dalam satu waktu, bukan sebagai kombinasi. Pilihan kemoterapi pada pasien kanker disesuaikan pada beberapa faktor termasuk perawatan sebelumnya yang diterima, efek samping potensial, kesehatan keseluruhan pasien dan preferensi pasien.

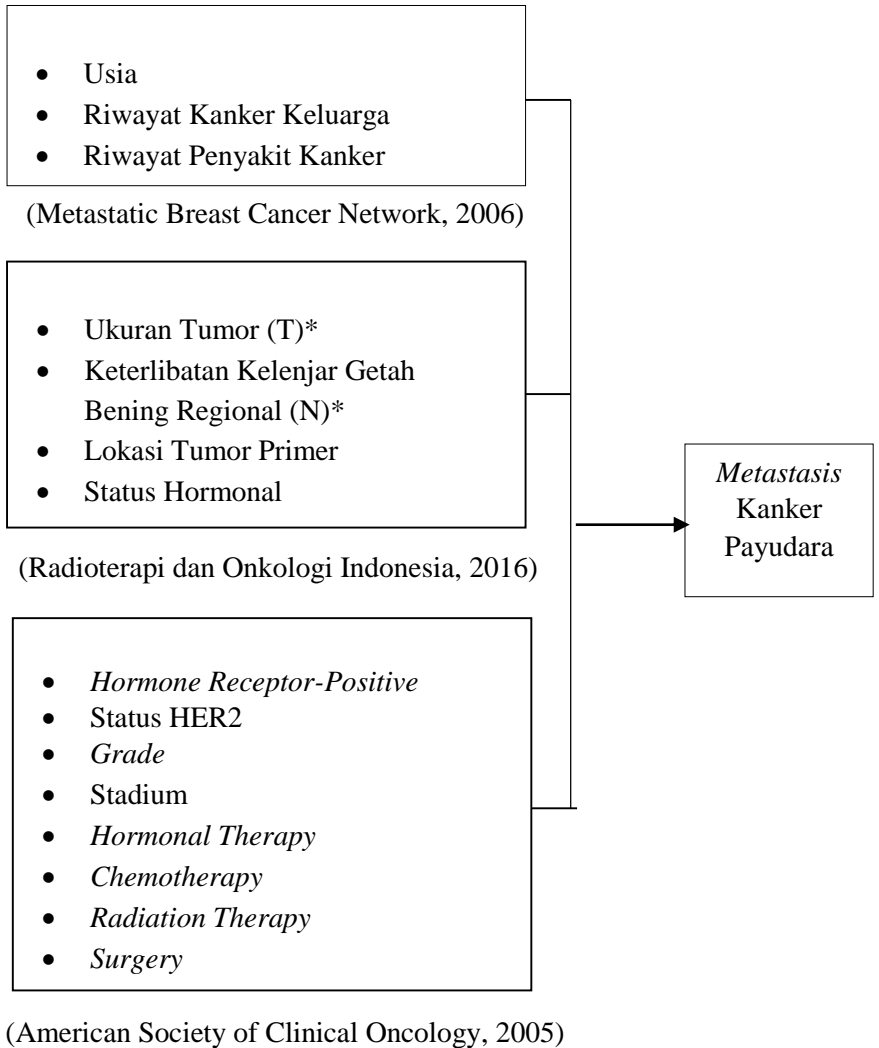
#### 12. *Radiation Therapy*

Terapi radiasi adalah penggunaan sinar X berenergi tinggi atau partikel lain untuk membunuh sel kanker. Terapi ini dapat digunakan untuk mengecilkan atau memperlambat pertumbuhan tumor. Jenis radiasi yang paling umum digunakan disebut dengan radiasi sinar eksternal dimana radiasi yang diberikan berasal dari mesin di luar tubuh.

#### 13. *Surgery*

*Surgery* atau pembedahan merupakan proses pengangkatan tumor dalam kanker payudara. *Treatment* pembedahan pada pasien kanker payudara dengan metastasis dapat dilakukan bersamaan dengan radiasi. Hal ini bertujuan untuk mengecilkan atau menyingkirkan sementara kanker yang menyebar.

Kerangka konsep dalam penelitian ini secara lebih rinci dapat digambarkan dalam Gambar 3.1 sebagai berikut.



**Gambar 3.1** Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan :

\*variabel penelitian yang tidak digunakan

### 3.3 Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari variabel *dependen* (Y) dan *independen* (X). Variabel *dependen* berupa *survival time* penderita kanker payudara dalam satuan hari dengan *event* yang digunakan adalah adanya persebaran kanker payudara ke organ lain atau *metastasis*. Keterangan lebih lanjut mengenai variabel penelitian yang digunakan ditunjukkan pada Tabel 3.1 sebagai berikut.

**Tabel 3.1** Variabel Penelitian

Variabel	Keterangan	Kategori	Skala
Y	<i>Survival Time</i>	Waktu pertama kali pasien kanker payudara terdiagnosa hingga terjadi metastasis	Rasio
d	Status tersensor	0= tersensor 1=tidak tersensor	Nominal
X <sub>1</sub>	<i>Reseptor estrogen</i> (ER)	0= negatif 1= positif	Nominal
X <sub>2</sub>	<i>Reseptor progesterone</i> (PR)	0= negatif 1= positif	Nominal
X <sub>3</sub>	HER2	0= negatif 1= positif 2= ambang batas	Nominal
X <sub>4</sub>	Lokasi Tumor Primer	0= <i>left</i> 1= <i>right</i> 2= <i>bilateral</i>	Nominal
X <sub>5</sub>	<i>Grade</i>	0= <i>Well differentiated</i> 1= <i>Moderately differentiated</i> 2= <i>Poorly differentiated</i>	Ordinal

**Tabel 3.1** Variabel Penelitian (Lanjutan)

Variabel	Keterangan	Kategori	Skala
X <sub>6</sub>	Stadium	1= Stadium 1 2= Stadium 2 3= Stadium 3	Ordinal
X <sub>7</sub>	Hormonal Therapy	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal
X <sub>8</sub>	Chemotherapy	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal
X <sub>9</sub>	Surgery	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal
X <sub>10</sub>	Radiotherapy	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal
X <sub>11</sub>	Status Hormonal	0= <i>Pre Menopause</i> 1= <i>Post Menopause</i>	Nominal
X <sub>12</sub>	Usia	Usia pasien saat terdiagnosis	Rasio
X <sub>13</sub>	Riwayat Penyakit Payudara	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal
X <sub>14</sub>	Riwayat Kanker Keluarga	0 = Tidak 1 = Ya	Nominal

### 3.4 Struktur Data

Struktur data dari variabel-variabel yang digunakan dalam penelitian ini ditunjukkan pada Tabel 3.2 sebagai berikut.

**Tabel 3.2** Struktur Data Penelitian

No	Time	d	Faktor-faktor yang memengaruhi <i>metastasis</i>							
			X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	...	X <sub>j</sub>	...	X <sub>p</sub>
1	T <sub>1</sub>	D <sub>1</sub>	X <sub>1,1</sub>	X <sub>1,2</sub>	X <sub>1,3</sub>	X <sub>1,4</sub>	...	X <sub>1,j</sub>	...	X <sub>1,p</sub>
2	T <sub>2</sub>	D <sub>2</sub>	X <sub>2,1</sub>	X <sub>2,2</sub>	X <sub>2,3</sub>	X <sub>2,4</sub>	...	X <sub>2,j</sub>	...	X <sub>2,p</sub>
3	T <sub>3</sub>	D <sub>3</sub>	X <sub>3,1</sub>	X <sub>3,2</sub>	X <sub>3,3</sub>	X <sub>3,4</sub>	...	X <sub>3,j</sub>	...	X <sub>3,p</sub>
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	...	⋮	⋮	⋮
i	T <sub>i</sub>	D <sub>i</sub>	X <sub>i,1</sub>	X <sub>i,2</sub>	X <sub>i,3</sub>	X <sub>i,4</sub>	...	X <sub>i,j</sub>	...	X <sub>i,p</sub>
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	...	⋮	⋮	⋮
n	T <sub>n</sub>	D <sub>n</sub>	X <sub>n,1</sub>	X <sub>n,2</sub>	X <sub>n,3</sub>	X <sub>n,4</sub>	...	X <sub>n,j</sub>	...	X <sub>n,p</sub>

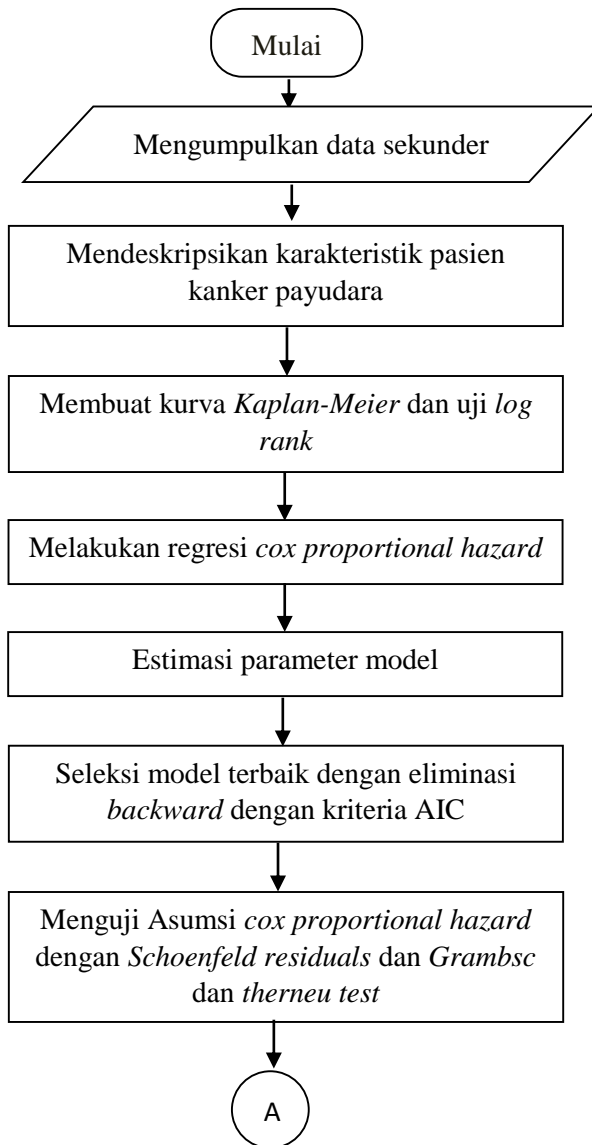
### 3.5 Langkah Analisis

Langkah – langkah analisis yang dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

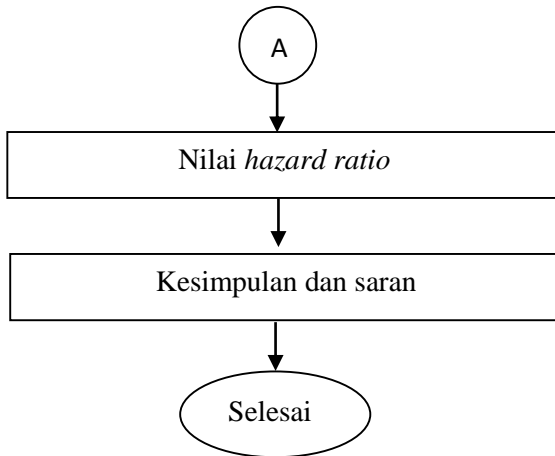
1. Melakukan pengumpulan data sekunder melalui rekam medis pasien kanker payudara di Rumah Sakit XYZ pada periode 2011-2018.
2. Mendeskripsikan karakteristik pasien kanker payudara.
3. Membuat Kurva *Kaplan-Meier* dan melakukan uji *Log Rank* pada variabel independen yang bersifat kategorik.
4. Melakukan pemodelan terhadap *survival time* pasien penderita kanker payudara dengan langkah-langkah sebagai berikut.
  - a) Menghitung estimasi parameter model regresi cox *proportional hazard*
  - b) Melakukan uji signifikansi parameter secara serentak dan parsial.
  - c) Melakukan seleksi model terbaik dengan kriteria kebaikan model AIC dengan seleksi *backward*.
  - d) Menguji asumsi *proportional hazard* pada variabel prediktor yang signifikan mempengaruhi metastasis kanker payudara menggunakan uji *goodness of fit* untuk mengetahui apakah asumsi *proportional hazard* terpenuhi.
  - e) Menghitung nilai *Hazard Ratio* dari variabel independen yang berpengaruh terhadap model.
5. Membuat kesimpulan dan saran

### 3.6 Diagram Alir

Langkah analisis secara umum digambarkan dalam diagram alir pada Gambar 3.1 sebagai berikut



**Gambar 3.2** Diagram Alir Penelitian



**Gambar 3.2** Diagram Alir Penelitian (Lanjutan)

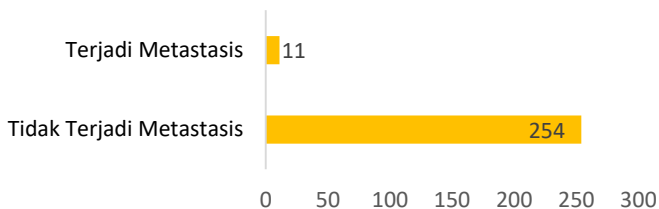


## BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN

Pada bab IV akan dilakukan analisis terkait dengan karakteristik pasien kanker payudara dengan *metastasis* menggunakan statistika deskriptif, pengujian asumsi *proportional hazard* serta analisis faktor-faktor yang diduga mempengaruhi terjadinya *metastasis* kanker payudara di Rumah Sakit XYZ pada tahun 2011-2018 menggunakan regresi *Cox proportional hazard*.

### 4.1 Analisis Statistika Deskriptif

Analisis statistika deskriptif digunakan untuk mengetahui karakteristik data pasien *metastasis* kanker payudara berdasarkan data rekam medis yang diperoleh. Analisis statistika deskriptif dilakukan terhadap faktor resiko yang diduga mempengaruhi *metastasis* kanker payudara. Di bawah ini disajikan karakteristik pasien yang mengalami metastasis dan pasien yang tidak mengalami metastasis



**Gambar 4. 1** Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara

Berdasarkan Gambar 4.1 jumlah pasien yang mengalami penyebaran sel kanker payudara atau metastasis adalah sebanyak 11 pasien sedangkan pasien yang tidak mengalami metastasis sebanyak 254 pasien. Metastasis pada kanker payudara terbagi menjadi *local involvement* dan *distance metastasis*. Selanjutnya disajikan statistika deskriptif untuk data waktu *survival* dan usia.

**Tabel 4.1** Statistika Deskriptif Variabel Penelitian

Variabel	Stadium 2	Stadium 3
Waktu Survival	1540 hari	1227 hari
Usia	45	52

Berdasarkan Tabel 4.1 terlihat bahwa rata-rata waktu bertahan hingga pasien mengalami metastasis kanker payudara pada stadium 2 adalah sebesar 1540 hari dengan rata-rata usia pasien terkena kanker payudara adalah 45 tahun. Pada stadium 3 rata-rata waktu bertahan hingga pasien mengalami metastasis kanker payudara adalah sebesar 1227 hari dengan rata-rata usia pasien terkena kanker payudara adalah 52 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan stadium 3 memiliki waktu ketahanan yang lebih sedikit dibandingkan pada stadium 2.

Berikut ini disajikan statistika deskriptif menggunakan *pie chart* yang meliputi faktor *hormone receptor-positive*, HER2, lokasi tumor primer, *grade*, stadium, *hormonal therapy*, *chemotherapy*, *surgery*, *radiotherapy*, usia, status hormonal, riwayat penyakit payudara serta riwayat kanker keluarga.

#### 4.1.1 Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Reseptor Estrogen (RE)

Reseptor Estrogen merupakan *molecular biomarkers* atau petanda biologi molekuler dalam pasien kanker payudara. Di bawah ini disajikan  *Crosstab* variabel RE pada Tabel 4.2 untuk mengetahui karakteristik pasien kanker payudara berdasarkan variabel RE.

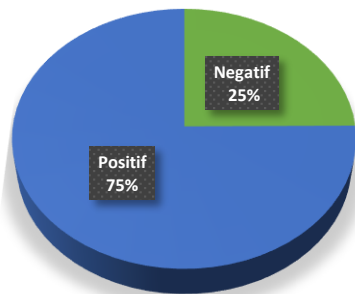
**Tabel 4.2** *Crosstab* Variabel RE

Variabel	Status	
	Tidak Terjadi Metastasis (n=254)	Terjadi Metastasis (n=11)
RE Negatif	61 (24,0%)	6 (54,5%)
Positif	193 (76,0%)	5 (45,4%)

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa pasien dengan hormon RE positif sebanyak 198 pasien dengan 5 pasien diantaranya mengalami metastasis, sedangkan pasien dengan hormon RE

negatif sebanyak 67 pasien dengan 6 pasien diantaranya mengalami metastasis. Pasien kanker payudara dengan RE+ memiliki *reseptor* sel-sel tumor yang menginformasikan kanker ke *estrogen*.

Di bawah ini disajikan karakteristik pasien berdasarkan hormon ER menggunakan *pie chart*.



**Gambar 4.2** Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan *Estrogen Reseptor*

Dari visualisasi pada Gambar 4.2 terlihat bahwa secara keseluruhan pasien dengan hormon RE positif adalah sebanyak 198 pasien atau 75% sedangkan sisanya memiliki hormon RE negatif dengan persentase sebesar 25%.

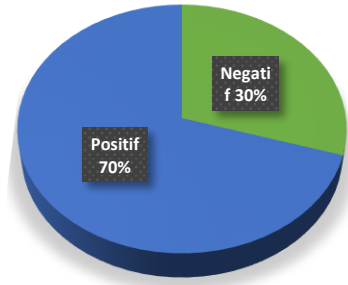
#### 4.1.2 Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Progesteron Reseptor (PR)

Seperti halnya hormon RE, hormon PR juga merupakan *molecular biomarkers* atau petanda biologi molekuler dalam pasien kanker payudara. Berikut ini disajikan *crosstab* variabel PR.

**Tabel 4.3** *Crosstab* Variabel PR

Variabel		Status	
		Tidak Terjadi Metastasis (n=254)	Terjadi Metastasis (n=11)
PR	Negatif	73 (28,6 %)	7 (63,6%)
	Positif	181 (71,4%)	4 (36,4%)

Di bawah ini disajikan karakteristik pasien berdasarkan hormon PR menggunakan *pie chart*.



**Gambar 4.3** Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara

Berdasarkan Tabel 4.3 dan Gambar 4.3, pasien dengan hormon PR+ lebih banyak yaitu sebesar 70%, atau 185 pasien dengan 181 pasien tidak mengalami metastasis dan 4 pasien mengalami metastasis. Sedangkan pasien dengan hormon PR- yaitu sebanyak 80 pasien atau 30% dimana terdapat 7 pasien yang mengalami metastasis dan 73 pasien tidak mengalami metastasis. Dalam kasus kanker payudara, kebanyakan pasien dengan ER+ juga akan memiliki PR+ karena pertumbuhan sel kanker yang direspon oleh hormon progesterone.

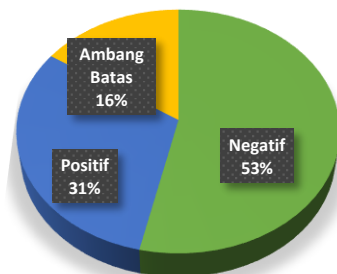
#### 4.1.3 Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan HER2

Gen HER2 yang terdapat pada pasien juga merupakan *molecular biomarkers* atau petanda biologi molekuler. Di bawah ini merupakan karakteristik pasien berdasarkan gen HER2.

**Tabel 4.4** Crosstab Variabel HER2

Variabel	Status	
	Tidak Terjadi Metastasis (n=254)	Terjadi Metastasis (n=11)
HER2 Negatif	136 (53,7%)	5 (45,5%)
Positif	78 (30,6%)	4 (36,4%)
Ambang Batas	40 (15,7%)	2 (18,1%)

Selanjutnya disajikan karakteristik pasien kanker payudara dengan menggunakan *pie chart*.



**Gambar 4.4** Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan HER2

Berdasarkan Tabel 4.4 serta Gambar 4.4 terlihat bahwa pasien dengan gen HER2 negatif memiliki persentase tertinggi di antara lainnya yaitu sebesar 53% atau sebanyak 141 pasien dimana 5 diantaranya mengalami penyebaran kanker payudara. Pada pasien dengan gen HER2 positif memiliki persentase sebesar 31% dimana sebanyak 78 pasien tidak mengalami metastasis sedangkan 4 pasien diantaranya mengalami penyebaran kanker payudara. Pada pasien dengan gen HER2 berada pada status ambang batas didapatkan persentase sebesar 16% dengan 40 pasien tidak mengalami metastasis kanker payudara sedangkan 2 pasien lainnya mengalami metastasis. Pada pasien dengan gen HER2 yang berada pada status ambang batas maka perlu dilakukan uji laboratorium lebih lanjut untuk memastikan jenis kanker yang dialami.

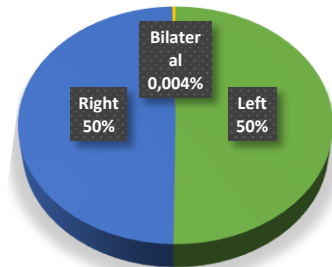
#### **4.1.4 Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Lokasi Tumor Primer**

Lokasi tumor primer merupakan sisi organ yang terkena tumor. Lokasi ini dibedakan menjadi tiga yaitu kiri, kanan dan keduanya dengan karakteristik sebagai berikut.

**Tabel 4.5** Crosstab Variabel Lokasi Tumor Primer

Variabel	Status	
	Tidak Terjadi Metastasis (n=254)	Terjadi Metastasis (n=11)
Lokasi <i>Left</i>	127 (49,8%)	6 (54,5%)
Tumor <i>Right</i>	126 (49,8%)	5 (46,5%)
Primer <i>Bilateral</i>	1 (0,003%)	0

Di bawah ini ditampilkan karakteristik pasien kanker payudara berdasarkan lokasi tumor primer dengan menggunakan *pie chart*.



**Gambar 4.5** Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Lokasi Tumor Primer

Berdasarkan pada Tabel 4.5 dan Gambar 4.5 terlihat bahwa lokasi tumor primer baik kanan maupun kiri memiliki jumlah tidak terjadi metastasis yang tidak jauh berbeda sedangkan pada kedua payudara hanya satu pasien. Pasien yang mengalami metastasis terbanyak memiliki letak lokasi primer berada di kiri yaitu sebanyak 6 pasien sedangkan sisanya 5 pasien berada di kanan.

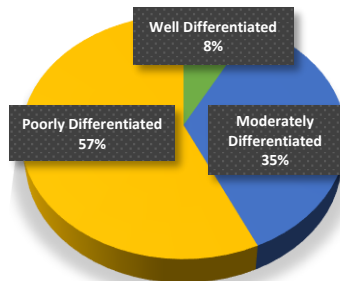
#### 4.1.5 Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan *Grade*

*Grade* atau tingkatan dalam kanker payudara menilai seberapa cepat pertumbuhan sel kanker yang ada. Tingkatan ini terbagi menjadi 3 tingkatan dengan karakteristik sebagai berikut.

**Tabel 4.6** Crosstab Variabel *Grade*

Variabel	Status	
	Tidak Terjadi Metastasis (n=254)	Terjadi Metastasis (n=14)
Grade <i>Well differentiated</i>	20 (8,2%)	0
<i>Moderately differentiated</i>	90 (35,3%)	3 (27,3%)
<i>Poorly differentiated</i>	144 (56,5%)	8 (72,7%)

Di bawah ini merupakan visualisasi karakteristik pasien kanker payudara berdasarkan variabel *grade* menggunakan *pie chart*.

**Gambar 4.6** Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan *Grade*

Visualisasi pada Gambar 4.6 menunjukkan bahwa pasien dengan *grade* tinggi atau *grade* 3 atau *poorly differentiated* memiliki persentase sebesar 57% atau 152 pasien (Tabel 4.6). Pada tingkatan tinggi ini, sel kanker terlihat sangat berbeda dari sel normal dan mengalami pertumbuhan yang sangat cepat. Selain itu, berdasarkan Tabel 4.6 menunjukkan bahwa pada tingkatan ini sebanyak 8 pasien mengalami penyebaran kanker payudara. *Grade* dengan persentase tertinggi selanjutnya adalah *grade* 2 atau *moderately differentiated* yaitu 35% atau sebanyak 93 pasien dimana sebanyak 3 pasien pada tingkatan ini mengalami metastasis. Hal ini disebabkan karena pada tingkatan ini, sel kanker

juga mengalami pertumbuhan yang relative cepat. *Grade* dengan persentase terendah adalah *grade 1* atau *well differentiated* yaitu 8% atau sebanyak 20 pasien dimana pada tingkatan ini tidak terdapat pasien yang mengalami penyebaran kanker payudara. Hal ini terjadi karena pada tingkatan 1, sel kanker masih menyerupai sel normal dan tumbuh secara lambat.

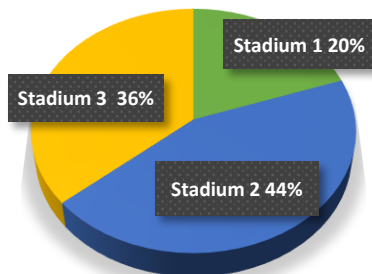
#### 4.1.6 Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Stadium

Stadium dalam kanker payudara dinilai berdasarkan ukuran tumor, keterlibatan kelenjar getah bening serta ada tidaknya penyebaran kanker payudara. Di bawah ini disajikan karakteristik pasien kanker payudara berdasarkan stadium yang diderita menggunakan *crosstab*.

**Tabel 4.7** *Crosstab* Variabel Stadium

Variabel	Status	
	Tidak Terjadi Metastasis (n=254)	Terjadi Metastasis (n=11)
Stadium 1	52 (20,5%)	0
Stadium 2	112 (44,0%)	5 (45,5%)
Stadium 3	90 (35,5%)	6 (54,5%)

Selanjutnya disajikan karakteristik pasien kanker payudara dengan menggunakan *pie chart*.



**Gambar 4.7** Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Stadium



Berdasarkan visualisasi pada Gambar 4.7 persentase pasien kanker payudara pada stadium 1 berjumlah 52 pasien atau 20% dimana pada stadium 1 mulai menunjukkan gejala yang jelas dan munculnya tumor yang berukuran 2 cm. Pada stadium 1 tidak terdapat pasien yang mengalami penyebaran sel kanker (Tabel 4.7). Pasien pada stadium 2 memiliki persentase tertinggi yaitu sebesar 44% dimana biasanya pada stadium ini akan berhubungan dengan kelenjar getah bening serta menimbulkan perubahan pada payudara yang cukup besar. Selain itu, berdasarkan *crosstab* pada Tabel 4.7 terdapat sebanyak 5 pasien yang mengalami penyebaran kanker payudara. Jumlah pasien pada stadium 3 adalah 96 pasien dengan persentase sebesar 36%. Pada stadium 3 terdapat sebanyak 6 pasien yang mengalami metastasis kanker payudara. Hal ini disebabkan karena pada stadium ini, sel kanker dapat menyebar di kelenjar limfa hingga dapat mengalami invasi ke sel kanker organ lain.

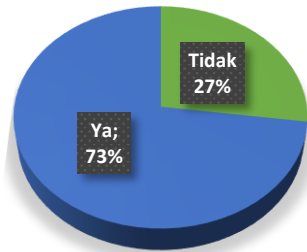
#### 4.1.7 Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan *Treatment Chemotherapy*

Dalam terapi kemoterapi, pasien kanker payudara diberikan obat-obatan untuk menghancurkan sel kanker yang ada. Berikut adalah karakteristik pasien metastasis kanker payudara berdasarkan pemberian terapi kemoterapi.

**Tabel 4.8** *Crosstab* Variabel *Chemotherapy*

Variabel	Status	
	Tidak Terjadi Metastasis (n=254)	Terjadi Metastasis (n=11)
Chemotherapy Tidak	70 (27,5%)	1 (9,0%)
Ya	184 (72,5%)	10 (91,0%)

Di bawah ini merupakan visualisasi karakteristik pasien kanker payudara berdasarkan variabel *chemotherapy* menggunakan *pie chart*.



**Gambar 4.8** Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan *Chemotherapy*

Berdasarkan Gambar 4.8, pasien dengan pemberian terapi kemoterapi lebih banyak sebesar 73% atau sebanyak 194 pasien. Berdasarkan Tabel 4.8 sebanyak 10 pasien yang menerima terapi kemoterapi mengalami penyebaran kanker payudara. Sedangkan pasien yang tidak menerima terapi kanker payudara sebanyak 71 pasien atau 27% dimana sebanyak 1 pasien mengalami penyebaran kanker payudara. Hal ini memberikan informasi bahwa pasien dengan hanya mendapatkan terapi kemoterapi perlu untuk dikombinasikan dengan terapi lainnya agar dapat menghancurkan sel kanker secara menyeluruh.

#### 4.1.8 Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan *Treatment Surgery*

Terapi *surgery* atau operasi merupakan terapi yang sering digunakan dimana pembedahan yang dilakukan bertujuan untuk mengangkat sel kanker yang ada. Di bawah ini adalah karakteristik pasien berdasarkan terapi operasi.

**Tabel 4.9** *Crosstab* Variabel *Surgery*

Variabel		Status	
		Tidak Terjadi Metastasis (n=254)	Terjadi Metastasis (n=11)
Surgery	Tidak	25 (9,8%)	6 (54,5%)
	Ya	229 (90,2%)	5 (45,5%)

Berikut merupakan karakteristik pasien kanker payudara menggunakan *pie chart*.



**Gambar 4.9** Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan *Surgery*

Dari total 265 pasien kanker payudara, berdasarkan tabel 4.9 sebanyak 234 pasien atau 88% menerima terapi operasi sedangkan sisanya sebanyak 31 pasien tidak menerima terapi operasi. Selain itu berdasarkan *crossstab* pada Tabel 4.9 menunjukkan bahwa pasien yang tidak menjalani terapi operasi lebih banyak mengalami penyebaran kanker payudara yaitu sebanyak 6 pasien dibandingkan dengan pasien yang menerima terapi operasi yaitu 5 pasien.

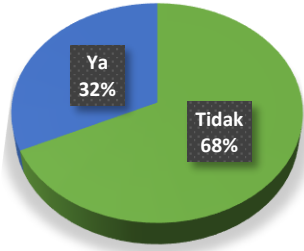
#### 4.1.9 Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan *Treatment Radiotherapy*

Terapi radiotherapy dilakukan dengan memberikan sinar X untuk memperlambat dan mengecilkan sel kanker. Berikut adalah karakteristik pasien berdasarkan terapi radiotherapy.

**Tabel 4.10** *Crosstab* Variabel *Radiotherapy*

Variabel		Status	
		Tidak Terjadi Metastasis (n=254)	Terjadi Metastasis (n=11)
Radiotherapy	Tidak	173 (68,2%)	6 (54,5%)
	Ya	81 (31,8%)	5 (45,5%)

Di bawah ini ditampilkan karakteristik pasien kanker payudara menggunakan *pie chart*.



**Gambar 4.10** Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan *Radiotherapy*

Berdasarkan Tabel 4.10 terlihat bahwa dari 265 pasien, sebanyak 179 pasien atau 68% tidak menjalani terapi radioterapi. Hal ini dikarenakan terapi radiotherapy tidak bisa dilakukan di semua kondisi, terutama pada ibu hamil. Disamping itu, penggunaan terapi ini juga harus mempertimbangkan efek samping pada pasien. Berdasarkan Tabel 4.10 menunjukkan bahwa pasien yang tidak menjalani terapi ini lebih banyak mengalami metastasis kanker payudara yaitu sebanyak 6 pasien dibandingkan dengan pasien yang menerima terapi radiotherapy yaitu 5 pasien.

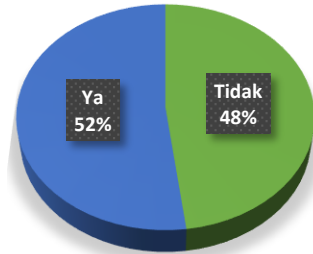
#### 4.1.10 Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan *Treatment Hormonal*

Terapi hormonal dilakukan untuk menurunkan kadar estrogen dan progesterone dalam tubuh sehingga tidak sampai ke sel kanker. Di bawah ini adalah karakteristik pasien kanker payudara berdasarkan terapi hormonal.

**Tabel 4.11** *Crosstab* Variabel *Treatment Hormonal*

Variabel		Status	
		Tidak Terjadi Metastasis (n=255)	Terjadi Metastasis (n=14)
Treatment	Tidak	123 (48,2%)	5 (45,5%)
Hormonal	Ya	131 (51,8%)	6 (54,5%)

Selanjutnya, ditampilkan karakteristik pasien kanker payudara menggunakan *pie chart* pada Gambar 4.11



**Gambar 4.11** Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan *Hormonal*

Berdasarkan Gambar 4.11 persentase pasien yang menggunakan terapi hormonal lebih banyak yaitu 52% dengan total pasien 137 pasien. Terapi hormonal digunakan untuk mengurangi resiko kanker datang kembali. Pada Tabel 4.11, jumlah pasien yang mengalami metastasis sejumlah 6 pasien sedangkan pada pasien yang tidak menjalani terapi hormonal hanya sebanyak 5 pasien dengan persentase sebesar 48%.

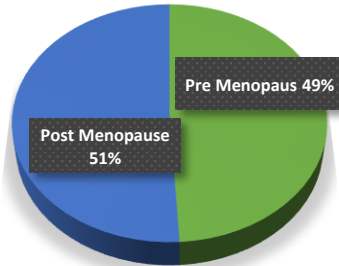
#### 4.1.11 Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Status Hormonal

Status hormonal pasien saat terdiagnosis terbagi menjadi *pre menopause* dan *post menopause* dengan karakteristik sebagai berikut.

**Tabel 4.12** *Crosstab* Variabel Status Hormonal

Variabel		Status	
		Tidak Terjadi Metastasis (n=254)	Terjadi Metastasis (n=11)
Status Hormonal	<i>Pre</i>	124	5
	<i>Menopause</i>	(49%)	(45,5%)
	<i>Post</i>	130	6
	<i>Menopause</i>	(51%)	(54,5%)

Visualisasi karakteristik pasien kanker payudara berdasarkan variabel status hormonal ditampilkan sebagai berikut



**Gambar 4.12** Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Status Hormonal

Dari visualisasi pada Gambar 4.12 terlihat bahwa persentase kedua status hormonal tidak jauh berbeda. Pasien dengan status hormonal *post menopause* memiliki persentase yang lebih banyak 2% dibandingkan dengan pasien dengan status hormonal *pre menopause*. Hal ini dikarenakan semakin meningkat usia seseorang maka akan mengalami peningkatan faktor resiko kanker. Selain itu, berdasarkan Tabel 4.12 terlihat bahwa jumlah pasien yang mengalami metastasis pada status hormonal *post menopause* sebanyak 6 pasien.

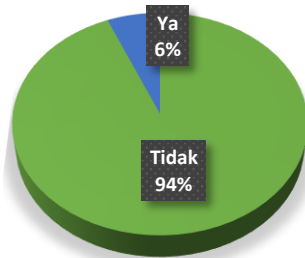
#### 4.1.12 Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Riwayat Penyakit Payudara

Riwayat penyakit payudara diduga dapat mempengaruhi terjadinya persebaran kanker payudara. Berikut merupakan karakteristik pasien kanker payudara berdasarkan riwayat kanker payudara.

**Tabel 4.13** Crosstab Variabel Riwayat Penyakit payudara

Variabel		Status	
		Tidak Terjadi Metastasis (n=254)	Terjadi Metastasis (n=11)
Riwayat Penyakit Payudara	Tidak	238 (93,7%)	10 (90,9%)
	Ya	16 (6,3%)	1 (9,1%)

Di bawah ini disajikan karakteristik pasien kanker payudara menggunakan *pie chart*.



**Gambar 4.13** Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Riwayat Penyakit Payudara

Berdasarkan Gambar 4.13 di atas terlihat bahwa karakteristik pasien kanker payudara di Rumah Sakit XYZ tahun 2011-2018 hanya sedikit yang memiliki riwayat kanker payudara yaitu 6% dimana sisanya yaitu 94% tidak terdapat riwayat penyakit payudara. Riwayat penyakit payudara yang diderita antara lain benjolan pada payudara dan kista mammae. Selain itu, berdasarkan Tabel 4.13 jumlah pasien yang mengalami penyebaran kanker payudara pada pasien tanpa riwayat penyakit payudara adalah 10 pasien sedangkan pada pasien dengan riwayat penyakit payudara dari 17 pasien hanya 1 pasien.

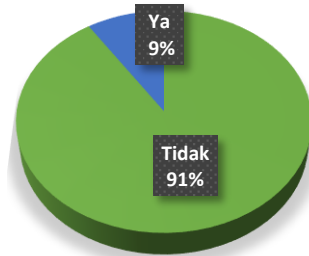
#### 4.1.13 Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Riwayat Kanker Keluarga

Riwayat kanker payudara yang diderita oleh keluarga juga menjadi faktor penting dalam kanker payudara. Di bawah ini ditunjukkan karakteristik pasien kanker payudara berdasarkan riwayat kanker keluarga. (Gambar 4.14).

**Tabel 4.14** Crosstab Variabel Riwayat Penyakit payudara

Variabel		Status	
		Tidak Terjadi Metastasis (n=254)	Terjadi Metastasis (n=11)
Riwayat	Tidak	232 (91%)	9 (81,8%)
Kanker	Ya	22 (9%)	2 (18,2%)

Visualisasi karakteristik pasien kanker payudara berdasarkan variabel status hormonal ditampilkan sebagai berikut



**Gambar 4.14** Karakteristik Pasien Metastasis Kanker Payudara Berdasarkan Riwayat Kanker Keluarga

Dari total 269 pasien kanker payudara, hanya 9% atau 24 pasien yang memiliki riwayat kanker keluarga dimana sisanya 91% atau 241 pasien tidak memiliki riwayat kanker payudara. Selain itu, berdasarkan Tabel 4.14 jumlah pasien yang mengalami penyebaran kanker payudara pada pasien yang tidak memiliki riwayat kanker keluarga adalah 9 pasien sedangkan pada pasien dengan riwayat kanker keluarga hanya terdapat 2 pasien.

## 4.2 Kurva Kaplan- Meier dan Log-Rank Test

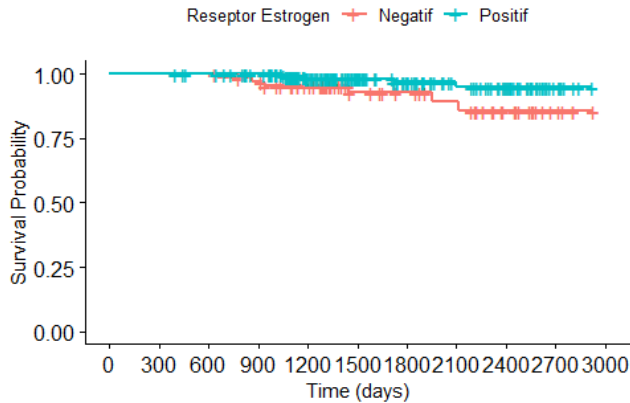
Kurva *Kaplan-Meier* digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik dari ketahanan hidup pasien kanker payudara berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhinya. Sedangkan uji *log-rank* digunakan untuk membandingkan ketahanan hidup pasien kanker payudara dalam grup yang berbeda. Hasil dari kurva *Kaplan meier* dan uji *log-rank* merupakan indikasi bahwa variabel predictor yang digunakan berpengaruh signifikan dalam model. Berikut disajikan kurva *Kaplan-meier* dan uji *log-rank* pada masing-masing variabel predictor.

### 4.2.1 *Reseptor Estrogen (RE)*

Salah satu faktor yang diduga mempengaruhi metastasis pada kanker payudara adalah hormon RE. Pasien dengan kanker



payudara RE memiliki reseptor sel-sel tumor yang menginformasikan kanker ke estrogen. Kurva *Kaplan-Meier* dari variabel hormon RE ditunjukkan pada Gambar 4.15 sebagai berikut.



**Gambar 4.15** Kurva *Survival* pada Variabel *Reseptor Estrogen* (RE)

Berdasarkan Gambar 4.15 dapat dilihat bahwa dari hari 0-2100 kurva saling berhimpit yang kemudian tidak berhimpit setelah hari ke 2100. Kurva pasien dengan RE positif yang ditunjukkan dengan garis berwarna biru mengalami turun lambat dan cenderung konstan dibandingkan dengan garis berwarna merah yang menunjukkan pasien dengan RE negatif. Hal ini menunjukkan bahwa probabilitas pasien kanker payudara hingga terjadinya metastasis paling rendah adalah pasien dengan hormon RE negatif dibandingkan dengan pasien dengan hormon RE positif. Hal ini dapat dilihat dari garis merah yang menunjukkan pasien dengan hormon ER negatif berada dibawah garis biru yang menunjukkan pasien dengan hormon ER positif.

Selanjutnya dilakukan pengujian *log-rank* pada variabel hormon ER. Berikut merupakan hasil uji *log-rank* yang dihasilkan.

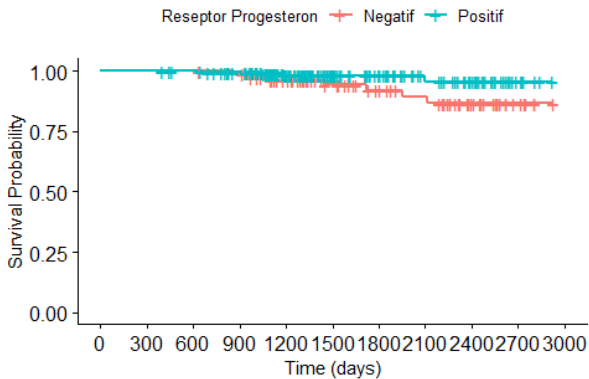
**Tabel 4.15** Hasil Uji *Log-Rank* Variabel RE

<i>Log Rank</i>	<i>Df</i>	<i>P-value</i>
3,800	1	0,050

Nilai *log-rank* yang dihasilkan dari Tabel 4.15 adalah sebesar 3,800. Apabila dibandingkan dengan nilai sebesar  $\chi^2_{0,05;1} = 3,841$  maka gagal tolak  $H_0$ . Selain itu, dari nilai *p-value* yang dihasilkan sebesar 0,050 dimana nilai ini sama dengan taraf signifikansi yang digunakan yaitu 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan antar kurva *survival* pada pasien dengan hormon RE positif dan pasien dengan variabel hormon RE negatif..

#### 4.2.2 *Reseptor Progesteron (RP)*

Hormon RP merupakan salah satu faktor yang diduga mempengaruhi metastasis pada kanker payudara. Berikut disajikan kurva *Kaplan-Meier* pada variabel hormon RP.



**Gambar 4.16** Kurva *Survival* pada Variabel *Reseptor Progesteron (RP)*

Berdasarkan Gambar 4.16 di atas, garis berwarna biru merupakan pasien dengan hormon RP positif sedangkan warna merah merupakan pasien dengan hormon RP negatif. Kedua garis diatas berpotongan sehingga dapat dikatakan bahwa tidak terdapat perbedaan kurva *survival* antara pasien dengan RP negatif dan RP positif. Selain itu, pada hari 0-1900 kedua kurva saling berhimpit yang kemudian mengalami penurunan secara lambat. Kurva berwarna biru yang menunjukkan pasien dengan RP positif mengalami penurunan yang lebih lambat dibandingkan dengan kurva berwarna merah yang menunjukkan pasien dengan RP

negatif. Hal ini menunjukkan bahwa ketahanan pasien kanker payudara dengan hormon RP negatif lebih kecil dibandingkan dengan pasien dengan hormon RP positif.

Selanjutnya dilakukan uji *log-rank* pada variabel hormon RP dengan hasil sebagai berikut.

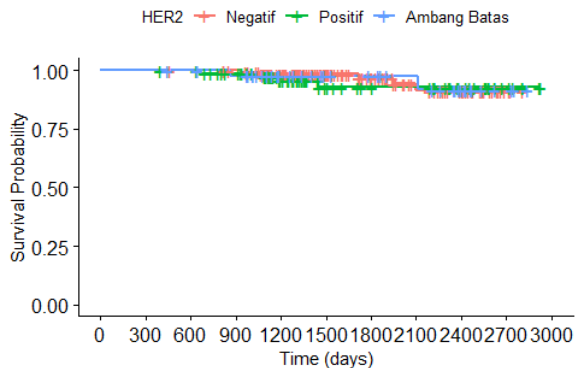
**Tabel 4.16 Hasil Uji *Log-Rank* Variabel RP**

<i>Log Rank</i>	Df	<i>P-value</i>
3,600	1	0,06

Dari hasil Tabel 4.16 di atas, dihasilkan nilai *log-rank* sebesar 3,600 dimana nilai ini lebih kecil apabila dibandingkan dengan nilai  $\chi^2_{0,05;1}$  sebesar 3,841 sehingga gagal tolak  $H_0$ . Selain itu, apabila dilihat dari nilai *p-value* yang dihasilkan maka nilai tersebut lebih besar dari 0,05. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan kurva *survival* pada pasien dengan hormon PR positif dan hormon PR negatif.

#### 4.2.3 *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)*

Salah satu faktor yang diduga mempengaruhi metastasis pada kanker payudara adalah gen HER2. Gen ini berperan dalam mengkode faktor pertumbuhan pada permukaan sel epitel payudara normal. Berikut merupakan kurva *survival* berdasarkan variabel HER2.



**Gambar 4.17** Kurva *Survival* pada Variabel HER2

Berdasarkan Gambar 4.17, garis dengan warna merah menunjukkan pasien dengan gen HER2 negatif, garis dengan warna hijau merupakan pasien dengan gen HER2 positif serta garis dengan warna biru merupakan pasien dengan gen HER2 ambang batas. Ketiga garis diatas saling berpotongan, sehingga dapat dikatakan bahwa tidak terdapat perbedaan antar kurva *survival* pada variabel HER2. Pada Gambar 4.17 dari hari 0-1400, ketiga kurva saling berhimpit. Kemudian setelah hari ke 1400 garis berwarna hijau mengalami penurunan lambat dan kembali konstan. Sedangkan garis berwarna merah juga mengalami penurunan yang lambat dan kembali konstan pada hari ke 2100. Pada kurva berwarna biru baru mengalami penurunan pada hari ke 2100 dan kembali konstan.

Selanjutnya dilakukan pengujian *log-rank* pada variabel HER2 dengan hasil sebagai berikut.

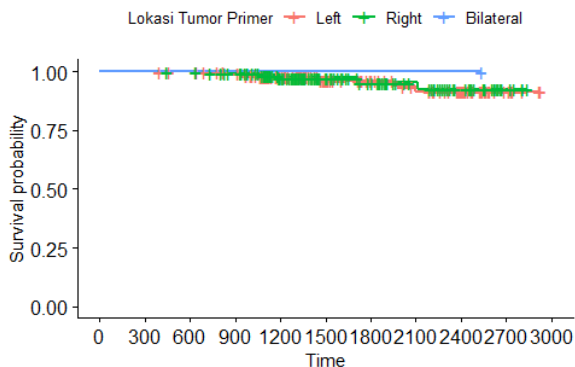
**Tabel 4.17 Hasil Uji Log-Rank Variabel HER2**

<i>Log Rank</i>	<i>Df</i>	<i>P-value</i>
0,200	2	0,880

Tabel 4.17 menunjukkan hasil dari uji *log-rank* dimana nilai yang dihasilkan adalah sebesar 0,200. Apabila hasil uji *log-rank* tersebut dibandingkan dengan nilai  $\chi^2_{0,05;2}$  sebesar 5,991 maka gagal tolak  $H_0$  karena nilai yang lebih kecil. Selain itu, nilai *p-value* yang dihasilkan adalah sebesar 0,880. Apabila digunakan taraf signifikansi sebesar 0,05 maka nilai *p-value* lebih besar sehingga gagal tolak  $H_0$ . Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan diantara ketiga kurva *survival* pada variabel HER2.

#### 4.2.4 Lokasi Tumor Primer

Lokasi tumor primer merupakan salah satu faktor yang diduga dapat mempengaruhi metastasis pada kanker payudara. Kanker payudara dapat terjadi pada bagian kiri (*left*), kanan (*right*) ataupun keduanya (*bilateral*). Di bawah ini disajikan kurva *survival* pada variabel lokasi tumor primer.



**Gambar 4.18** Kurva *Survival* pada Variabel Lokasi Tumor Primer

Dari Gambar 4.18 garis berwarna merah merupakan pasien dengan lokasi tumor berada di kiri, garis berwarna hijau merupakan pasien dengan lokasi tumor berada di kanan serta garis dengan warna biru menunjukkan pasien dengan lokasi tumor berada di keduanya. Pasien dengan lokasi tumor *bilateral* memiliki laju ketahanan yang konstan sedangkan pada pasien dengan lokasi tumor kanan dan kiri memiliki pola yang sama. Pasien dengan lokasi tumor berada di kiri memiliki ketahanan yang lebih kecil dibandingkan dengan yang lainnya.

Selanjutnya dilakukan pengujian *log rank* pada variabel lokasi tumor primer dengan hasil sebagai berikut.

**Tabel 4.18 Hasil Uji Log-Rank Variabel Lokasi Tumor Primer**

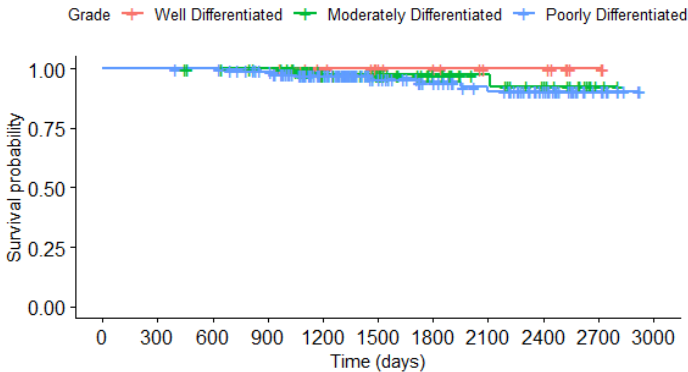
<i>Log Rank</i>	<i>Df</i>	<i>P-value</i>
0,100	2	0,900

Tabel 4.18 menunjukkan hasil pengujian *log-rank* sebesar 0,100. Apabila dibandingkan dengan nilai  $\chi^2_{0,05;2}$  sebesar 5,991 maka gagal tolak  $H_0$  karena nilai hasil uji *log-rank* yang lebih kecil. Selain itu, nilai *p-value* yang dihasilkan adalah sebesar 0,900. Dengan taraf signifikansi sebesar 0,05 maka nilai *p-value* lebih besar sehingga gagal tolak  $H_0$ . Dapat disimpulkan bahwa tidak

terdapat perbedaan antara kurva *survival* pada ketiga lokasi tumor primer.

#### 4.2.5 Grade

*Grade* merupakan salah satu faktor yang diduga dapat mempengaruhi metastasis pada kanker payudara. *Grade* pada kanker payudara terbagi menjadi tiga bagian yaitu *grade 1* atau *well differentiated*, *grade 2* atau *moderately differentiated* serta *grade 3* atau *poorly differentiated*. Berikut merupakan kurva *Kaplan-Meier* pada variabel *grade*.



**Gambar 4.19** Kurva *Survival* pada Variabel *Grade*

Pada Gambar 4.19 garis dengan warna merah merupakan pasien dengan *grade well differentiated*, warna hijau menunjukkan pasien dengan *grade moderately differentiated* serta warna biru merupakan pasien dengan *grade poorly differentiated*. Dari visualisasi di atas terlihat bahwa pasien dengan *grade well differentiated* memiliki laju ketahanan yang lebih baik dibandingkan dengan *grade* lainnya. Sedangkan pada *grade moderately differentiated* dan *grade poorly differentiated* sekilas memiliki pola yang hampir sama. Pada garis berwarna hijau dan biru mengalami penurunan yang lambat hingga hari ke 2100 dan kemudian kembali konstan dan saling berhimpit. Selain itu, ketiga garis diatas saling

berpotongan sehingga dapat dikatakan bahwa tidak terdapat perbedaan kurva *survival* diantara ketiga *grade*.

Selanjutnya, dilakukan pengujian *log-rank* pada variabel *grade* dengan hasil sebagai berikut.

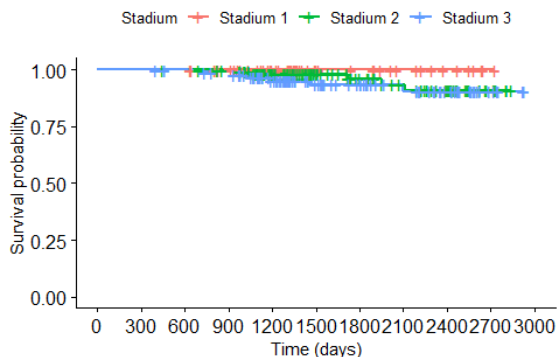
**Tabel 4.19 Hasil Uji Log-Rank Variabel Grade**

<i>Log Rank</i>	<i>Df</i>	<i>P-value</i>
1,500	2	0,500

Berdasarkan Tabel 4.19 menunjukkan bahwa hasil uji *log-rank* yang dihasilkan adalah sebesar 1,500. Apabila dibandingkan dengan nilai  $\chi^2_{0,05;2}$  sebesar 5,991 maka gagal tolak  $H_0$  karena nilai hasil uji *log-rank* yang lebih kecil. Nilai *p-value* yang dihasilkan adalah sebesar 0,500, apabila digunakan taraf signifikansi sebesar 0,05 maka gagal tolak  $H_0$ . Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan antar kurva *survival* diantara ketiga *grade*.

#### 4.2.6 Stadium

Stadium pada kanker payudara merupakan salah satu faktor yang diduga dapat mempengaruhi terjadinya metastasis kanker payudara. Stadium dalam kanker payudara terbagi menjadi 5 stadium yang dimulai dari stadium 0 hingga stadium 4. Berikut merupakan hasil dari kurva *survival* pada variabel stadium.



**Gambar 4.20** Kurva *Survival* pada Variabel Stadium

Dari Gambar 4.20 terlihat bahwa laju ketahanan pasien kanker payudara pada stadium 3 yang ditunjukkan oleh garis berwarna biru sedangkan pada stadium 2 ditunjukkan oleh garis berwarna hijau. Laju ketahanan pasien kanker payudara pada stadium 2 dan 3 memiliki pola yang hampir sama, sedangkan pasien pada stadium 1 cenderung memiliki laju ketahanan yang konstan. Semua garis stadium saling berpotongan sehingga dapat dikatakan tidak terdapat perbedaan antar kurva *survival* pada variabel stadium.

Selanjutnya dilakukan pengujian *log-rank* pada variabel stadium dengan hasil sebagai berikut.

**Tabel 4.20 Hasil Uji Log-Rank Variabel Stadium**

<i>Log Rank</i>	<i>Df</i>	<i>P-value</i>
2,7	2	0,300

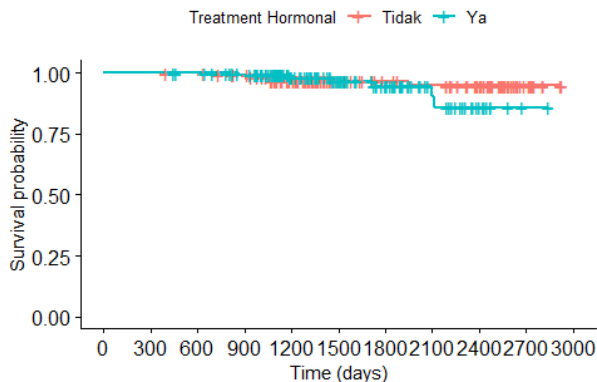
Pada Tabel 4.20 didapatkan hasil uji *log-rank* sebesar 2,7. Apabila nilai tersebut dibandingkan dengan  $\chi^2_{0,05;2}$  sebesar 5,991 maka gGl tolak  $H_0$  karena nilai *log rank* lebih kecil dari  $\chi^2_{0,05;2}$ . Apabila dilihat dari nilai *p-value* yang dihasilkan yaitu 0,300 dimana nilai ini lebih besar dari taraf signifikansi yang digunakan sebesar 0,05. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa gagal tolak  $H_0$  yang berarti tidak terdapat perbedaan antar kurva *survival* pada variabel stadium.

#### 4.2.7 *Treatment Hormonal*

Terapi hormonal merupakan salah satu *treatment* yang digunakan dalam kanker payudara. Hasil dari kurva *Kaplan-Meier* pada variabel *treatment* hormonal ditunjukkan pada Gambar 4.21. Dari hasil visualisasi pada Gambar 4.21 terlihat bahwa pasien dengan *treatment* hormonal yang ditunjukkan dengan garis berwarna biru memiliki laju ketahanan yang lebih kecil dibandingkan dengan pasien yang tidak menjalankan *treatment* hormonal. Kedua garis saling berhimpit sehingga dapat dikatakan bahwa tidak terdapat perbedaan kurva *survival* pada pasien dengan *treatment* hormonal dan pasien tanpa *treatment* hormonal. Selain



itu, dapat dilihat bahwa kedua kurva saling berhimpit hingga hari ke 2100 dimana pada garis berwarna biru kemudian terjadi penurunan secara lambat dan kembali konstan. Hal ini menunjukkan bahwa laju ketahanan pasien yang menggunakan terapi hormonal dari hari ke 2100 hingga 2800 lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan terapi hormonal.



**Gambar 4.21** Kurva *Survival* pada *Treatment Hormonal*

Pengujian *log-rank* dilakukan untuk membuktikan secara statistik apakah terdapat perbedaan kurva *survival* pada variabel *treatment* hormonal. Berikut merupakan hasil yang didapatkan dari hasil pengujian.

**Tabel 4.21** Hasil Uji *Log-Rank* Variabel *Treatment Hormonal*

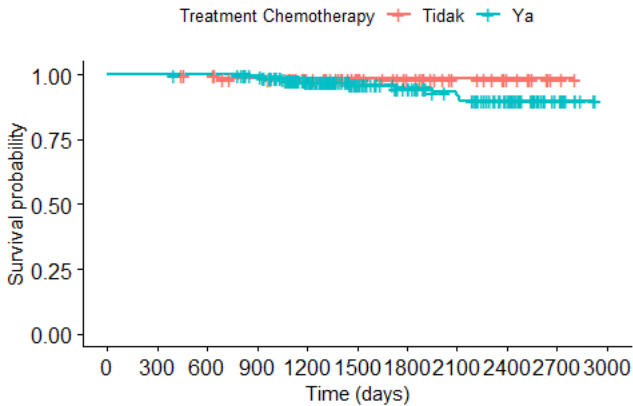
<i>Log Rank</i>	<i>Df</i>	<i>P-value</i>
0,500	1	0,500

Dari hasil pengujian pada Tabel 4.21 didapatkan nilai  $\chi^2$  sebesar 0,500 dimana nilai ini lebih kecil apabila dibandingkan dengan  $\chi^2_{0,05;1}$  sebesar 3,841 sehingga gagal tolak  $H_0$ . Selain itu, nilai *p-value* yang dihasilkan adalah sebesar 0,500 dimana nilai ini lebih besar dari taraf signifikansi yang digunakan yaitu 0,05. Dengan

demikian dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan antar pasien dengan terapi hormonal dengan pasien tanpa terapi hormonal pada variabel *treatment* hormonal.

#### 4.2.8 *Treatment Chemotherapy*

Terapi lain yang digunakan dalam penyebaran kanker payudara adalah kemoterapi. Terapi ini merupakan terapi dengan obat-obatan untuk membunuh sel kanker payudara. Berikut merupakan hasil dari kurva *survival* pada variabel terapi kemoterapi.



**Gambar 4.22** Kurva *Survival* pada Variabel *Treatment Chemotherapy*

Pada Gambar 4.22 terlihat bahwa kedua garis saling berpotongan sehingga dapat dikatakan bahwa tidak terdapat perbedaan kurva *survival* pada pasien dengan terapi kemoterapi maupun pasien tanpa terapi kemoterapi. Selain itu, pada hari ke 2100 terjadi penurunan pada garis berwarna biru dan kemudian kembali konstan. Hal ini menunjukkan bahwa laju ketahanan pada pasien yang menjalani terapi kemoterapi lebih rendah dibandingkan pasien tanpa terapi kemoterapi.

Selanjutnya dilakukan pengujian *log-rank* pada variabel terapi kemoterapi dengan hasil sebagai berikut.

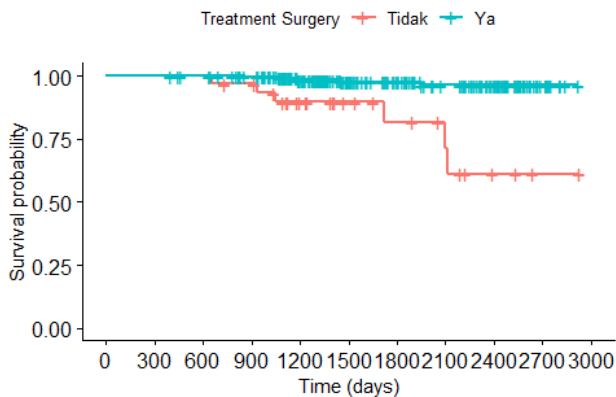
**Tabel 4.22 Hasil Uji Log-Rank Variabel Treatment Chemotherapy**

<i>Log Rank</i>	<i>Df</i>	<i>P-value</i>
1,600	1	0,200

Berdasarkan hasil  $\chi^2$  didapatkan hasil sebesar 1,600. Apabila nilai ini dibandingkan dengan  $\chi^2_{0,05;1}$  sebesar 3,841 maka lebih kecil sehingga gagal tolak  $H_0$ . Nilai *p-value* yang dihasilkan sebesar 0,200, apabila digunakan taraf signifikansi sebesar 0,05 maka gagal tolak  $H_0$ . Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan kurva *survival* antara pasien dengan terapi kemoterapi dengan pasien tanpa terapi kemoterapi.

#### 4.2.9 Treatment Surgery

Terapi lain yang digunakan dalam penyebaran kanker payudara adalah operasi. Operasi merupakan salah satu terapi yang sering digunakan untuk mengangkat sek kanker payudara. Di bawah ini ditunjukkan hasil kurva *survival* dari variabel terapi operasi.

**Gambar 4.23** Kurva *Survival* pada Variabel *Treatment Surgery*

Berdasarkan Gambar 4.23 di atas terlihat bahwa pasien dengan terapi operasi yang ditunjukkan dengan garis berwarna biru memiliki laju ketahanan hidup yang lebih besar dibandingkan dengan pasien tanpa terapi operasi yang ditunjukkan dengan garis

berwarna merah. Pada pasien kanker payudara yang tidak menjalani terapi operasi, laju ketahanan hidup sampai terjadinya metastasis kanker payudara mengalami penurunan dari hari ke hari sehingga laju ketahanannya lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan terapi operasi. Selain itu, kedua garis tidak saling berpotongan sehingga dapat dikatakan bahwa terdapat perbedaan kurva *survival* antara pasien dengan terapi operasi dengan pasien tanpa operasi.

Pengujian *log-rank* digunakan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kurva *survival* dengan melihat hasil *chi-square* yang dihasilkan.

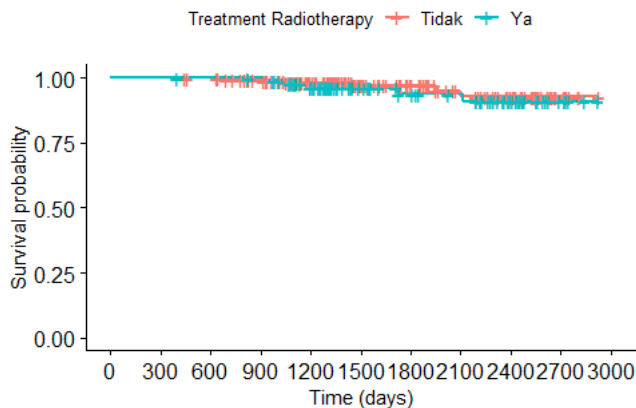
**Tabel 4.23 Hasil Uji Log-Rank Variabel Treatment Surgery**

<i>Log Rank</i>	<i>Df</i>	<i>P-value</i>
21,600	1	<0,0001

Hasil uji *log-rank* yang dihasilkan adalah sebesar 21,600. Dengan  $\chi^2_{0,05;1}$  sebesar 3,841 maka tolak  $H_0$  karena nilai  $\chi^2$  yang lebih besar yang berarti bahwa terdapat perbedaan antar kurva *survival*. Selanjutnya, apabila dilihat dari nilai *p-value* yang dihasilkan didapatkan hasil yang sangat kecil yaitu <0,0001, dengan menggunakan taraf signifikansi sebesar 0,05 maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kurva *survival* antara pasien dengan terapi operasi dan pasien tanpa terapi operasi.

#### 4.2.10 Treatment Radiotherapy

Terapi lain yang digunakan dalam metastasis kanker payudara adalah terapi radioterapi. Terapi ini menggunakan sinar X untuk membunuh sel kanker yang ada. Di bawah ini ditampilkan hasil kurva *Kaplan-Meier* dari variabel terapi radiasi.



**Gambar 4.24** Kurva *Survival* pada Variabel *Treatment Radiotherapy*

Dari hasil visualisasi pada Gambar 4.24 di atas terlihat bahwa antara pasien dengan terapi radioterapi yang ditunjukkan dengan warna biru dan pasien tanpa terapi radioterapi yang ditunjukkan dengan warna merah memiliki pola yang sama dan saling berhimpit satu sama lain, sehingga dapat dikatakan tidak terdapat perbedaan kurva *survival* antara pasien dengan terapi radioterapi dan pasien tanpa radioterapi. Selain itu, hal ini menunjukkan bahwa laju ketahanan pada pasien yang menjalani radiotherapy dan pasien yang tidak menjalani radiotherapy sama.

Selanjutnya dilakukan uji *log-rank* pada variabel terapi radioterapi dengan hasil sebagai berikut.

**Tabel 4.24** Hasil Uji *Log-Rank* Variabel *Treatment Radiotherapy*

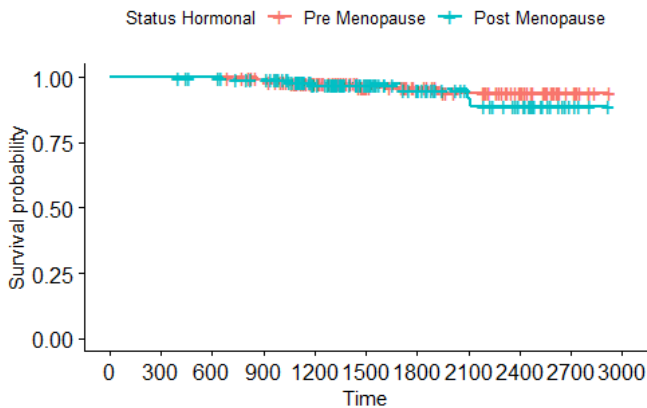
<i>Log Rank</i>	<i>Df</i>	<i>P-value</i>
0,300	1	0,600

Bedasarkan Tabel 4.24 nilai *log rank* yang dihasilkan bernilai 0,300. Apabila dibandingkan dengan nilai  $\chi^2_{0,05;1}$  sebesar 3,841 maka nilai tersebut lebih kecil sehingga gagal tolak  $H_0$ . Apabila dilihat dari nilai *p-value* yang dihasilkan yaitu sebesar 0,600 maka lebih besar dari nilai taraf signifikansi yang digunakan yaitu 0,05 yang berarti gagal tolak  $H_0$ . Dengan demikian dapat disimpulkan

bahwa tidak terdapat perbedaan kurva *survival* antara pasien yang menggunakan terapi radioterapi dengan pasien yang tidak menggunakan terapi radioterapi.

#### 4.2.11 Status Hormonal

Faktor lain yang diduga dapat mempengaruhi terjadinya metastasis kanker payudara adalah status *pre menopause* maupun *post menopause* saat terdiagnosis. Di bawah ini ditunjukkan hasil kurva *survival* pada variabel status hormonal.



**Gambar 4.25** Kurva *Survival* pada Variabel Status Hormonal

Hasil visualisasi pada Gambar 4.25 menunjukkan bahwa pasien dengan status hormonal *post menopause* saat terdiagnosis yang ditunjukkan dengan warna biru memiliki laju ketahanan yang lebih kecil dibandingkan dengan pasien dengan status hormonal *pre menopause*. Kedua garis saling berpotongan di awal sehingga dapat dikatakan bahwa tidak terdapat perbedaan kurva *survival* antara pasien dengan status hormonal *pre menopause* dan *post menopause* saat terdiagnosis. Selanjutnya dilakukan pengujian *log-rank* pada variabel status hormonal dengan hasil sebagai berikut.

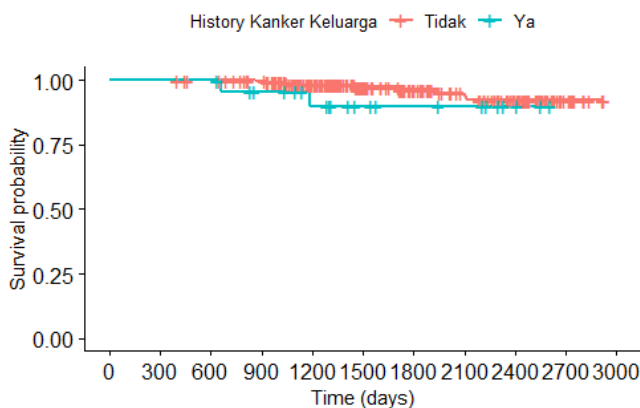
**Tabel 4.25** Hasil Uji *Log-Rank* Variabel Status Hormonal

<i>Log Rank</i>	Df	<i>P-value</i>
0,300	1	0,600

Tabel 4.25 menunjukkan hasil uji *log-rank* yang bernilai 0,300. Apabila nilai ini dibandingkan dengan nilai  $\chi^2_{0,05;1}$  sebesar 3,841 maka gagal tolak  $H_0$ . Selain itu, nilai *p-value* yang dihasilkan sebesar 0,600 dimana nilai ini lebih besar dari nilai taraf signifikansi yang digunakan yaitu 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara kurva *survival* pada variabel status hormonal.

#### 4.2.12 Riwayat Kanker Keluarga

Pasien dengan riwayat adanya kanker keluarga diduga merupakan salah satu faktor resiko terjadinya penyebaran kanker payudara. Hasil dari kurva *Kaplan-Meier* pada variabel riwayat kanker keluarga ditunjukkan pada Gambar 4.26.



**Gambar 4.26** Kurva *Survival* pada Variabel Riwayat Kanker Keluarga

Dari visualisasi kurva pada Gambar 4.26, warna merah merupakan pasien tanpa adanya riwayat kanker dalam keluarga sedangkan pasien dengan riwayat kanker dalam keluarga ditunjukkan oleh garis berwarna biru. Pasien dengan riwayat kanker keluarga mengalami penurunan laju ketahanan dari waktu ke waktu begitu pula pada pasien yang tidak memiliki riwayat kanker keluarga. Kedua garis saling berpotongan sehingga dapat

dikatakan bahwa tidak terdapat perbedaan kurva *survival* pada variabel riwayat kanker keluarga.

Pengujian *log-rank* digunakan untuk mengetahui secara statistik apakah terdapat perbedaan antar kurva *survival* pada variabel riwayat kanker keluarga dengan hasil sebagai berikut.

**Tabel 4.26 Hasil Uji Log-Rank Variabel Riwayat Kanker Keluarga**

<i>Log Rank</i>	<i>Df</i>	<i>P-value</i>
1,300	1	0,200

Hasil pengujian *log-rank* pada Tabel 4.23 menghasilkan nilai 1,300. Dengan nilai  $\chi^2_{0,05;1}$  sebesar 3,841 maka nilai tersebut lebih kecil sehingga gagal tolak  $H_0$ . Nilai *p-value* yang dihasilkan adalah sebesar 0,200 dimana nilai ini lebih besar dari nilai taraf signifikansi yang digunakan yaitu 0,05. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan kuva *survival* antara pasien dengan riwayat kanker keluarga dan pasien tanpa riwayat kanker keluarga.

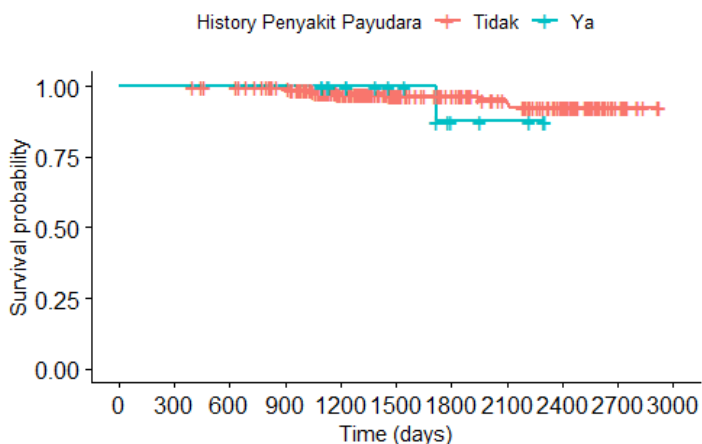
#### 4.2.13 Riwayat Penyakit Payudara

Seorang pasien yang memiliki riwayat penyakit dalam payudara seperti benjolan payudara merupakan salah satu faktor resiko yang dapat mempengaruhi terjadinya metastasis pada kanker payudara. Berikut ditampilkan hasil kurva *survival* pada variabel riwayat penyakit payudara pada Gambar 4.27.

Pada Gambar 4.27 terlihat bahwa pasien dengan riwayat penyakit payudara yang ditunjukkan dengan warna biru memiliki laju ketahanan yang konstan hingga hari ke 1800 hari kemudian terjadi penurunan dan kembali konstan. Pada pasien tanpa riwayat penyakit payudara yang ditunjukkan dengan warna merah memiliki laju ketahanan yang juga mengalami penurunan yang lebih lambat dibandingkan dengan pasien dengan riwayat penyakit payudara. Kedua garis saling berpotongan sehingga dapat



dikatakan tidak terdapat perbedaan kurva *survival* pada variabel riwayat penyakit payudara.



**Gambar 4.27** Kurva *Survival* pada Variabel Riwayat Penyakit Payudara

Selanjutnya dilakukan pengujian *log-rank* pada variabel riwayat penyakit payudara dengan hasil sebagai berikut.

**Tabel 4.27 Hasil Uji *Log-Rank* Variabel Riwayat Penyakit payudara**

<i>Log Rank</i>	Df	<i>P-value</i>
0,100	1	0,700

Dari hasil pada Tabel 4.27 didapatkan nilai *log-rank* sebesar 0,100. Apabila nilai ini dibandingkan dengan nilai  $\chi^2_{0,05;1}$  sebesar 3,841 maka gagal tolak  $H_0$  karena lebih kecil. Nilai *p-value* yang dihasilkan adalah sebesar 0,700. Apabila nilai *p-value* dibandingkan dengan taraf signifikansi yang digunakan sebesar 0,05 maka gagal tolak  $H_0$ . Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan kurva *survival* antara pasien dengan riwayat penyakit payudara dengan pasien tanpa riwayat penyakit payudara.

### 4.3 Analisis *Survival* Pada Pasien Metastasis Kanker Payudara Menggunakan Regresi *Cox Proportional Hazard*

Pada bagian ini akan dilakukan analisis ketahanan pada pasien kanker payudara hingga terjadi metastasis kanker di Rumah Sakit XYZ. Langkah analisis yang dilakukan regresi *Cox proportional hazard*, estimasi parameter, seleksi model terbaik, uji signifikansi parameter, pengujian asumsi *proportional hazard* dan dilanjutkan dengan interpretasi hasil dari regresi *Cox proportional hazard*.

#### 4.3.1 Regresi *Cox Proportional Hazard*

Variabel dependen yang digunakan dalam pemodelan ini adalah waktu *survival* pasien kanker payudara hingga terjadi metastasis kanker di Rumah Sakit XYZ. Sedangkan variabel independen yang digunakan adalah faktor-faktor yang diduga dapat mempengaruhi terjadinya metastasis kanker payudara seperti hormon ER, PR, HER2 hingga riwayat penyakit payudara pasien.

Di bawah ini ditunjukkan hasil estimasi parameter pada model regresi *cox proportional hazard* berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi terjadinya metastasis pada kanker payudara.

**Tabel 4.28 Hasil Estimasi Parameter**

No	Variabel	Estimasi Parameter	Standar Error	<i>P-value</i>
1.	<i>Estrogen</i> Reseptor(1)	-1,254	1,651	0,447
2.	<i>Estrogen</i> Progesteron(1)	-0,553	1,683	0,742
3.	HER2(1)	-0,871	0,837	0,298
	HER2(2)	-0,722	1,360	0,595
4	Lokasi Tumor Primer (1)	-1,691	0,999	0,090
	Lokasi Tumor Primer (2)	-19,280	3306	0,999

Tabel 4.28 Hasil Estimasi Parameter (Lanjutan)

No	Variabel	Estimasi Paramet er	Standar Error	P-value
5	Grade(1)	17,320	1613	0,999
	Grade(2)	18,650	1613	0,999
6	Stadium(2)	19,160	7902	0,998
	Stadium(3)	19,440	7902	0,998
7.	Hormonal Treatment (1)	2,731	1,213	0,024*
8.	Chemotherapy Threatment (1)	1,722	1,443	0,232
9.	Surgery Threatment (1)	-4,152	-0,998	0,000*
10.	Radiotherapy Threatment (1)	0,163	0,701	0,816
11.	Usia	-0,175	-0,063	0,005*
12.	Status Hormonal	3,584	1,463	0,014*
13.	Riwayat Kanker Keluarga (1)	3,461	1,301	0,008*
14.	Riwayat Penyakit Payudara (1)	-1,684	2,004	0,400

\*signifikan pada  $\alpha = 0,05$

Pada Tabel 4.28 ditunjukkan hasil estimasi parameter pada model regresi *cox proportional hazard*. Dari hasil diatas maka dapat dibentuk model regresi *cox proportional hazard* sebagai berikut.

$$\begin{aligned} \hat{H}(t, \mathbf{x}) = & \hat{h}_0(t) \exp[-1,254(\text{RE}_{(\text{Positif})}) - 0,553(\text{PR}_{(\text{Positif})}) \\ & - 0,871(\text{HER } 2_{(\text{Positif})}) - 0,722(\text{HER } 2_{(\text{AmbangBatas})}) \\ & - 1,691(\text{Lokasi}_{(\text{Kanan})}) - 19,280(\text{Lokasi}_{(\text{Bilateral})}) \\ & + 17,320(\text{Grade}_{(1)}) + 18,650(\text{Grade}_{(2)}) \\ & + 19,160(\text{Stadium}_{(2)}) + 19,440(\text{Stadium}_{(3)}) \\ & + 2,731(\text{TerapiHormonal}_{(Ya)}) + 1,722(\text{Kemoterapi}_{(Ya)}) \\ & - 4,152(\text{Operasi}_{(Ya)}) - 0,163(\text{Radioteraphy}_{(Ya)}) \\ & - 0,175(\text{Usia}) + 3,584(\text{StatusHormonal}_{(\text{PostMenopause})}) \end{aligned}$$

$$+3,461(\text{RiwayatKankerKeluarga}_{(Y_a)}) \\ -1,684(\text{RiwayatPenyakitKanker}_{(Y_a)})]$$

Setelah terbentuk model regresi *cox proportional hazard* diatas maka akan dilakukan pengujian secara serentak untuk mengetahui apakah variabel independen yang digunakan berpengaruh signifikan atau tidak terhadap model secara bersamaan. Nilai *p-value likelihood ratio test* yang dihasilkan adalah sebesar 0,002. Taraf signifikansi yang digunakan adalah sebesar 0,05. Apabila nilai *p-value* tersebut dibandingkan dengan  $\alpha$  maka didapatkan keputusan tolak  $H_0$ . Hal ini berarti bahwa minimal terdapat satu variabel independen yang berpengaruh signifikan terhadap model.

Kemudian dilakukan pengujian secara parsial untuk mengetahui variabel independen yang berpengaruh signifikan terhadap model regresi *Cox proportional hazard*. Dari hasil pada Tabel 4.28 dapat terlihat bahwa terdapat beberapa variabel dengan nilai *p-value* yang kurang dari 0,05. Hal ini berarti bahwa variabel-variabel tersebut berpengaruh signifikan terhadap model. Variabel yang berpengaruh antara lain terapi hormonal, terapi operasi, usia, status hormonal dan riwayat kanker keluarga.

Selanjutnya akan dilakukan seleksi model terbaik dengan menggunakan eliminasi *backward* dengan mempertimbangkan nilai AIC. Hal ini dilakukan untuk mengetahui faktor-faktor lain yang diduga berpengaruh signifikan terhadap penyebaran kanker payudara sehingga dapat menghasilkan model lain yang sesuai.

#### 4.3.2 Seleksi Model Terbaik

Selanjutnya dilakukan eliminasi *backward* dengan kriteria pemilihan model terbaik adalah *Akaike Information Criterion* (AIC). Pada eliminasi ini semua variabel akan dimasukkan terlebih dahulu ke dalam model, selanjutnya variabel prediktor akan dikeluarkan satu per satu dari model hingga didapatkan model

akhir dengan nilai AIC terkecil. Dari hasil eliminasi tersebut didapatkan model terbaik dengan nilai AIC terkecil sebesar 95,210 dengan variabel prediktor yaitu stadium, *chemotherapy*, *surgery*, usia, status hormonal, serta riwayat kanker keluarga. Berikut merupakan hasil estimasi parameter dengan menggunakan model terbaik yang telah dihasilkan.

**Tabel 4.29 Estimasi Parameter Model Terbaik**

N o	Variabel	Estimasi Parameter	Hazard Ratio	Standar Error	P-value
1.	Stadium(2)	19,080	1936	7156	0,997
	Stadium(3)	19,450	2804	7156	0,997
2.	<i>Chemotherapy</i> <i>Threatment</i> (1)	2,290	9,877	1,262	0,069
3.	<i>Surgery</i> <i>Threatment</i> (1)	-3,445	0,031	0,741	0,000*
4.	Usia	-0,097	0,907	0,042	0,021*
5.	Status Hormonal (1)	1,863	6,445	0,886	0,035*
6.	Riwayat Kanker Keluarga	1,589	4,900	0,921	0,085

\*signifikan pada  $\alpha = 0,05$

Dengan demikian model terbaik dengan menggunakan eliminasi *backward* dengan kriteria AIC adalah sebagai berikut.

$$\begin{aligned} \hat{H}(t, \mathbf{x}) = & \hat{h}_0(t) \exp[19,080(\text{Stadium}_{(2)}) + 19,450(\text{Stadium}_{(3)}) \\ & + 2,290(\text{Kemoterapi}_{(Ya)}) - 3,445(\text{Operasi}_{(Ya)}) \\ & - 0,097(\text{Usia}) + 1,863(\text{StatusHormonal}_{(\text{PostMenopause})}) \\ & + 1,589(\text{RiwayatKankerKeluarga}_{(Ya)})] \end{aligned}$$

Selanjutnya dilakukan pengujian secara serentak terhadap model terbaik untuk mengetahui apakah variabel independen yang digunakan berpengaruh signifikan atau tidak terhadap model secara bersamaan. Nilai *p-value likelihood ratio test* yang dihasilkan adalah sebesar 0,000 dimana nilai ini lebih kecil apabila

dibandingkan taraf signifikansi yang digunakan yaitu 0,05 sehingga tolak  $H_0$ . Hal ini berarti bahwa minimal terdapat satu variabel yang berpengaruh signifikan terhadap model.

Setelah dilakukan pengujian secara serentak maka akan dilakukan pengujian secara parsial untuk mengetahui variabel independen yang berpengaruh signifikan terhadap model terbaik. Berdasarkan Tabel 4.29, terlihat bahwa terdapat variabel independen dengan nilai  $p$ -value kurang dari 0,05 sehingga tolak  $H_0$ . Variabel independen yang berpengaruh signifikan terhadap model terbaik adalah *surgery* dengan  $p$ -value sebesar 0,000, variabel usia dengan  $p$ -value sebesar 0,021 serta status hormonal (0,035).

Berdasarkan pada persamaan (2.29) maka didapatkan nilai *hazard ratio* dari variabel model terbaik pada Tabel 4.29. Dari hasil nilai *hazard ratio* pada Tabel 4.29 dapat diketahui bahwa pasien dengan *surgery* memiliki *hazard ratio* sebesar 0,031. Hal ini menjelaskan bahwa pasien dengan *treatment surgery* atau operasi memiliki resiko untuk mengalami metastasis kanker payudara sebesar 0,031 kali dibandingkan dengan pasien tanpa *treatment surgery*.

Nilai *hazard ratio* pada variabel usia adalah sebesar 0,907. Hal ini berarti bahwa setiap kenaikan satu tahun usia pasien maka memiliki resiko mengalami metastasis kanker payudara sebesar 0,907 kali. Sedangkan pada variabel status hormonal, nilai *hazard ratio* yang didapatkan sebesar 6,445 dimana nilai ini menjelaskan pasien yang telah *menopause* memiliki resiko untuk terjadi penyebaran kanker payudara sebesar 6,445 kali dibandingkan pasien *pre menopause*.

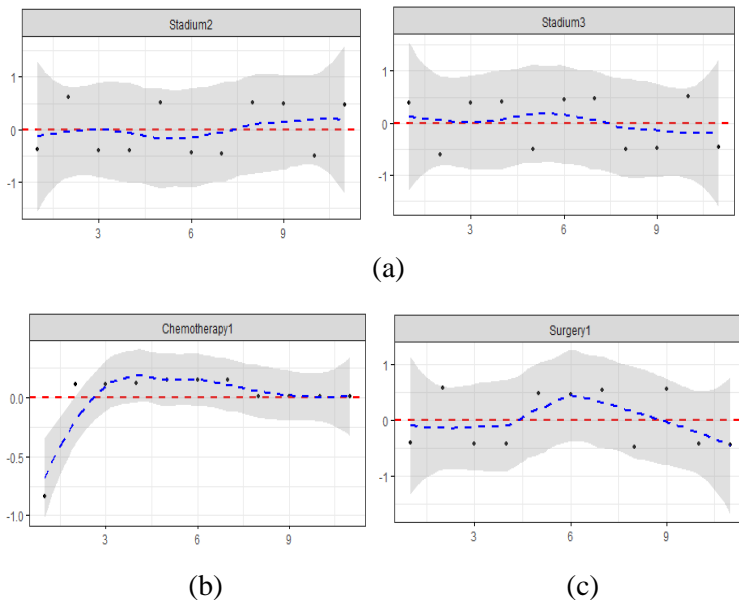
### 4.3.3 Uji Asumsi *Proportional Hazard*

Dalam analisis regresi *cox proportional hazard*, asumsi *proportional hazard* merupakan hal penting yang harus terpenuhi. Asumsi ini berarti bahwa rasio fungsi *hazard* suatu individu

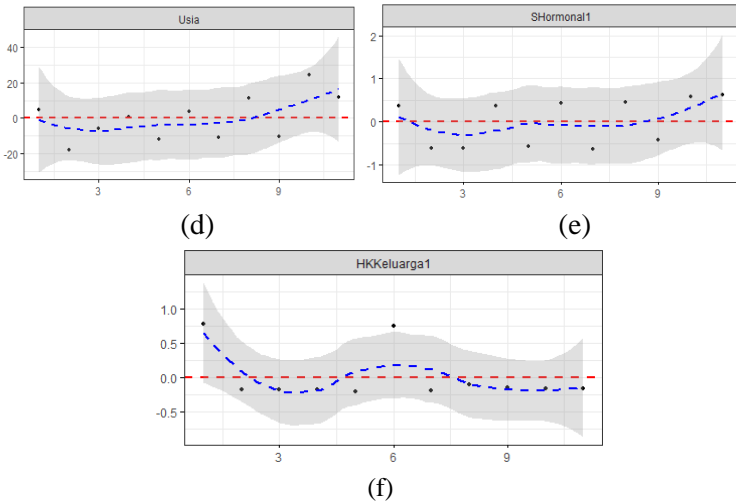
terhadap fungsi *hazard* individu lainnya adalah proporsional. Terdapat beberapa cara dalam pengecekan asumsi *proportional hazard*. Dalam penelitian ini akan digunakan *uji goodness of fit* dengan metode *Schoenfeld Residuals* dan *Grambsch and Therneau Test* dalam pemenuhan asumsi.

#### 4.3.3.1 Pendekatan PH Asumsi dengan *Schoenfeld Residuals*

Pengujian asumsi dengan *schoenfeld residuals* digunakan untuk menguji independensi antara residual dan waktu. Residual *schoenfeld* terdapat pada setiap variabel prediktor pada model dan pada setiap objek yang mengalami *event* atau metastasis kanker payudara. Berikut merupakan *plot schoenfeld residuals* dari variabel prediktor yang signifikan berpengaruh terhadap metastasis kanker payudara.



**Gambar 4.28** Hasil *Schoenfeld Residuals*



**Gambar 4.28** Hasil *Schoenfeld Residuals* (Lanjutan)

Dari hasil pengujian asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan *schoenfeld residuals* pada Gambar 4.28, titik-titik merah merupakan garis untuk 0 sedangkan titik-titik biru merupakan fit terendah untuk plot. Gambar (a) merupakan hasil *Schoenfelds resiudals* pada variabel stadium. Hasil diatas menunjukkan bahwa titik-titik biru pada stadium2 dan stadium3 telah mengikuti titik-titik merah sehingga asumsi *proportional hazard* telah terpenuhi. Pada Gambar (b)-(f), terlihat bahwa titik-titik biru telah mengikuti titik-titik merah sehingga asumsi *proportional hazard* telah terpenuhi.

#### 4.3.3.2 Uji Asumsi dengan *Grambsch and Therneau Test*

Setelah dilakukan pengujian asumsi secara visual dengan menggunakan *Schoenfeld residuals*, maka akan dilakukan pengujian asumsi terhadap model dengan menggunakan *Grambsc* dan *Therneau Test*. Berikut merupakan hasil dari pengujian asumsi dengan menggunakan *Grambsc and Therneau Test*.



**Tabel 4.30 Hasil Grambsch and Therneau Test**

<b>No</b>	<b>Variabel</b>	<b>P-value</b>
1.	Stadium(2)	1,000
	Stadium(3)	1,000
2.	<i>Chemotherapy Threatment</i> (1)	0,544
3.	<i>Surgery Threatment</i> (1)	0,949
5.	Usia	0,234
6.	Status Hormonal (1)	0,816
7.	Riwayat Kanker Keluarga (1)	0,692
	GLOBAL	0,606

Pengujian asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan *Grambsc and Therneau Test* terpenuhi apabila nilai *p-value* yang dihasilkan lebih dari 0,05. Dari hasil pada Tabel 4.30 di atas maka dapat dilihat bahwa nilai *p-value* yang dihasilkan lebih dari 0,05 untuk semua variabel prediktor sehingga dapat disimpulkan bahwa asumsi *proportional hazard* telah terpenuhi.

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil analisis yang telah dilakukan menggunakan regresi *cox proportional hazard* maka didapatkan kesimpulan sebagai berikut.

1. Dari hasil analisis statistika deskriptif didapatkan informasi bahwa rata-rata waktu bertahan pasien hingga terjadi metastasis atau penyebaran kanker payudara adalah 1540 hari pada stadium 2, dan 1227 hari pada stadium 3. Selain itu, didapatkan informasi pula bahwa rata-rata usia pasien di Rs. XYZ Tahun 2011-2018 saat terdiagnosis kanker berada pada usia *menopause* yaitu 51 tahun. Usia termuda pasien saat terdiagnosis kanker payudara adalah 17 tahun atau usia remaja.
2. Hasil pengujian asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan *uji goodness of fit* menggunakan *Schoenfeld residuals* terdapat satu variabel independen yaitu stadium 1 yang diindikasikan adanya *nonproportional hazard*. Namun pada pengujian *Grambsch* dan *Therneau test* telah dihasilkan nilai *p-value* yang lebih dari 0,05 pada semua variabel yang signifikan sehingga dapat dikatakan asumsi *proportional hazard* telah terpenuhi. Hal ini berarti bahwa regresi *cox proportional hazard* merupakan regresi yang tepat digunakan dalam memodelkan *survival time* pasien kanker payudara di Rumah Sakit XYZ beserta faktor-faktor yang diduga dapat mempengaruhinya.
3. Pada pengujian parsial regresi *cox proportional hazard* didapatkan variabel yang berpengaruh signifikan terhadap *survival* pasien kanker payudara adalah terapi hormonal, terapi operasi, usia, status hormonal dan riwayat kanker keluarga. Sedangkan pada seleksi model terbaik dengan

kriteria AIC didapatkan variabel yang berpengaruh yaitu stadium pasien, terapi kemoterapi, terapi operasi, usia, status hormonal serta riwayat kanker payudara dimana dari hasil pengujian parsial yang dilakukan hanya terdapat empat variabel yang signifikan berpengaruh yaitu terapi kemoterapi, terapi operasi, usia serta status hormonal.

4. Berdasarkan nilai *hazard ratio* pada variabel yang signifikan berpengaruh didapatkan informasi bahwa pada pasien kanker payudara yang menjalankan terapi operasi memiliki resiko terjadi penyebaran kanker payudara sebesar 0,031 kali dibandingkan pada pasien yang tidak menjalani operasi. Setiap kenaikan satu tahun usia pasien maka memiliki resiko terjadi penyebaran kanker payudara sebesar 0,907 kali. Sedangkan pada pasien yang telah mengalami masa *menopause* memiliki resiko penyebaran kanker payudara sebesar 6,445 kali dibandingkan dengan pasien dengan status hormonal *pre-menopause*.

## 5.2 Saran

Berdasarkan hasil analisis dan kesimpulan yang telah dipaparkan maka saran yang dapat diberikan dalam penelitian selanjutnya antara sebagai berikut.

1. Penambahan data penelitian yang digunakan sehingga dapat menghasilkan hasil analisis yang lebih baik serta memperinci penggolongan pasien sesuai dengan ilmu kesehatan agar data lebih homogen.
2. Apabila dalam pemenuhan asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi maka dapat digunakan metode analisis survival lainnya.
3. Hasil pada penelitian ini hanya difokuskan pada analisis statistika saja dan tidak dapat dijadikan sebagai acuan penanganan penyakit khususnya dalam bidang kanker.

## DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society. (2017). *Cancer Facts and Figures 2017*. Atlanta: American Cancer Society.
- American Society of Clinical Oncology. (2005). *Breast Cancer - Metastatic: Statistics*. Retrieved May 18, 2019, from Cancer.Net: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-metastatic/statistics>
- Collet, D. (1994). *Modelling Survival Data in Medical Research*. London: Chapman and Hall.
- Dukalang, H. H. (2016). *Model Cox Proportional Hazard dengan Pendekatan Multivariate Adaptive Regression Spline (MARS) pada Kasus HIV/AIDS*. Surabaya: ITS.
- Grambsch, P., and Therneau, P. (1994). Proportional hazard tests and diagnostic based on weighted residuals. *Biometrika*, **81**, 515-526.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2018). *Incidence, Mortality and Prevalence by Cancer Site*
- Jamnasi, J., Gondhowiardjo, S., Djoerban, Z., Siregar, N. C., Poetiray, E., & Tunggono, A. P. (2016). Faktor Risiko Terjadinya Metastasis Jauh Pada Kanker Payudara. *Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society*, **7** No 2, 55-59.
- Kementerian Kesehatan. (2015). *Situasi Penyakit Kanker*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2016). *Bulan Peduli Kanker Payudara*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Hasil Utama Riskesdas 2018*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Payudara*. Jakarta: Kementerian Kesehatan.
- Kleinbaum, D., dan Klein, M. (2012). *Survival Analysis : A Self-Learning Text, Third Edition*. London: Springer.

- Kroman, N., Jensen, M.-B., Wohlfahrt, J., Mouridsen, H., Andersen, P. K., & Melbye, M. (2000). Factors Influencing The Effect of Age On Prognosis in Breast Cancer : Population Based Study. *British Medical Journal*, **32**, 474-9.
- Lee, C. (1997). *Applied Survival Analysis*. New York: John Wiley and Sons Inc.
- Lee, E. (2003). *Statistical Method for Survival Data Analysis*. London: John Willey.
- Megawati. (2012). *Gambaran Ketahanan Hidup Lima Tahun Pasien Kanker Payudara Berdasarkan Karakteristik Demografi dan Faktor Klinis di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Tahun 2007-2010*. Depok: FKM UI.
- Novianti, F. A., & Purnami, S. W. (2012). Analisis Diagnosis Pasien Kanker Payudara Menggunakan Regresi Logistik dan Support Vector Machine (SVM) Berdasarkan Hasil Mamografi. *Sains dan Seni ITS*, **1**, No 1, 147-152.
- Novitasari, D. A. (2014). *Analisis Survival pada Data Rekurensi dengan Menggunakan Counting Process Approach dan Model PWT-GT Study Kasus: Data Kanker Serviks di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya*. Surabaya: ITS.
- Rezaianzadeh, A., Peacock, J., Reidpath, D., Talei, A., Hosseini, S. V., & Mehrabani, D. (2009). Survival Analysis of 1148 Women Diagnosed with Breast Cancer in Southern Iran. *BMC Cancer*, **9**, 168-179.
- Riadi, M. (2016, Oktober 19). *Definisi, Stadium dan Penyebab Kanker Payudara*. Retrieved Maret 13, 2019, from KajianPustaka.com: <https://www.kajianpustaka.com/2016/10/definisi-stadium-dan-penyebab-kanker-payudara.html>
- Metastatic Breast Cancer Network. (2006). Retrieved May 15, 2019, from: <http://mbcn.org/risk-factors/>
- Schoenfeld D (1982). Partial residuals for the proportional hazards regression model, *Biometrika*, **69**, 239–241.

- Sinaga, E. S., Ahmad, R. A., & Hutajulu, S. H. (2017). Analisis Ketahanan Hidup 5 Tahun pada Pasien Kanker Payudara di RS Sardjito Provinsi Yogyakarta, Indonesia. *Community Medicine and Public Health*, **33** No 2, 67-72.
- Tableman, M., & Kim, J. S. (2004). *Survival Analysis Using S : Analysis of Time-to-Event Data*. Chapman Hall: Boca Raton.

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*



## LAMPIRAN

### Lampiran A. Data Penelitian

Time	d	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11	X12	X13	X14
933	1	0	0	0	0	2	3	0	1	0	1	0	43	0	0
2456	0	0	0	1	1	2	3	0	1	1	1	1	55	0	0
2469	0	1	1	2	0	2	3	1	1	1	1	0	45	0	0
2264	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	0	0	41	0	0
2605	0	1	1	0	1	1	3	0	1	1	1	0	45	0	1
1435	0	1	0	0	1	2	2	0	1	1	0	0	40	0	0
2557	0	1	0	1	1	2	3	0	1	1	1	0	40	0	0
2536	0	1	1	2	0	0	2	0	0	1	0	1	58	0	0
2222	0	0	0	1	1	2	1	0	1	1	1	0	48	1	0
2640	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	38	0	0
1546	0	1	0	0	1	2	3	0	0	0	1	1	55	1	1
2930	0	0	0	1	0	2	3	0	1	0	0	0	42	0	0
2689	0	1	1	0	0	1	3	0	1	1	1	1	55	0	0
2536	0	1	1	0	2	1	2	0	0	0	0	1	75	0	0
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
937	0	1	1	1	1	2	3	1	1	1	0	0	48	0	0
1235	0	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	0	35	1	0
736	0	1	1	1	1	2	3	0	0	0	0	1	71	0	0
1331	0	1	1	1	1	2	3	1	1	1	1	1	62	0	0

## Lampiran B. *Syntax Kaplan-Meier* pada Masing-masing Variabel Independen

### 1. *Estrogen Reseptor*

```
survminer::ggsurvplot(
  fit = survival::survfit(survival::Surv(Time,d) ~ ER, data =
  DATA9),
  xlab = "Time (days)",
  ylab = "Survival Probability",
  legend.title = "Reseptor Estrogen",
  legend.labs = c("Negatif", "Positif"),
  break.x.by = 300,
  pval=TRUE, font.x=11, font.y=11, font.main=11)
```

### 2. *Progesteron Reseptor*

```
KM<- survfit(Surv(Time,d)~PR,data=DATA9)
ggsurvplot(KM, data=DATA9, pval=TRUE,
  xlab = "Time (days)",
  ylab = "Survival Probability",
  legend.title = "Reseptor Progesteron",
  legend.labs = c("Negatif", "Positif"),
  break.x.by = 300,
  font.x=11, font.y=11, font.main=11)
```

### 3. HER2

```
KM<- survfit(Surv(Time,d)~HER2,data=DATA9)
ggsurvplot(KM, data=DATA9, pval=TRUE,
  xlab = "Time (days)",
  ylab = "Survival Probability",
  legend.title = "HER2",
  legend.labs = c("Negatif", "Positif", "Ambang Batas"),
  break.x.by = 300,
  font.x=11, font.y=11, font.main=11)
```

#### 4. Lokasi Tumor Primer

```
KM<- survfit(Surv(Time,d)~Lat,data=DATA9)
ggsurvplot(KM, data=DATA9, pval=TRUE,
  legend.title = "Lokasi Tumor Primer",
  legend.labs = c("Left", "Right", "Bilateral"),
  break.x.by = 300,
  font.x=11, font.y=11, font.main=11)
```

#### 5. Grade

```
KM<- survfit(Surv(Time,d)~Grade,data=DATA9)
ggsurvplot(KM, data=DATA9, pval=TRUE,
  xlab = "Time (days)",
  legend.title = "Grade",
  legend.labs = c("Well Differentiated", "Moderately
Differentiated", "Poorly Differentiated"),
  break.x.by = 300,
  font.x=11, font.y=11, font.main=11)
```

#### 6. Stadium

```
KM<- survfit(Surv(Time,d)~Stadium,data=DATA9)
ggsurvplot(KM, data=DATA9, pval=TRUE,
  xlab = "Time (days)",
  legend.title = "Stadium",
  legend.labs = c("Stadium 1","Stadium 2","Stadium 3"),
  break.x.by = 300,
  font.x=11, font.y=11, font.main=11)
```

#### 7. Treatment Hormonal

```
KM<- survfit(Surv(Time,d)~HormonalT,data=DATA9)
ggsurvplot(KM, data=DATA9, pval=TRUE,
  xlab = "Time (days)",
  legend.title = "Treatment Hormonal",
  legend.labs = c("Tidak", "Ya"),
  break.x.by = 300,
  font.x=11, font.y=11, font.main=11)
```

### 8. *Treatment Chemotherapy*

```
KM<- survfit(Surv(Time,d)~Chemotherapy,data=DATA9)
ggsurvplot(KM, data=DATA9, pval=TRUE,
  xlab = "Time (days)",
  legend.title = "Treatment Chemotherapy",
  legend.labs = c("Tidak", "Ya"),
  break.x.by = 300,
  font.x=11, font.y=11, font.main=11)
```

### 9. *Treatment Surgery*

```
KM<- survfit(Surv(Time,d)~Surgery,data=DATA9)
ggsurvplot(KM, data=DATA9, pval=TRUE,
  xlab = "Time (days)",
  legend.title = "Treatment Surgery",
  legend.labs = c("Tidak", "Ya"),
  break.x.by = 300,
  font.x=11, font.y=11, font.main=11)
```

### 10. *Treatment Radiotherapy*

```
KM<- survfit(Surv(Time,d)~Radiotherapy,data=DATA9)
ggsurvplot(KM, data=DATA9, pval=TRUE,
  xlab = "Time (days)",
  legend.title = "Treatment Radiotherapy",
  legend.labs = c("Tidak", "Ya"),
  break.x.by = 300,
  font.x=11, font.y=11, font.main=11)
```

### 11. *Status Hormonal*

```
KM<- survfit(Surv(Time,d)~StatusHormonal,data=DATA9)
ggsurvplot(KM, data=DATA9, pval=TRUE,
  legend.title = "Status Hormonal",
  legend.labs = c("Pre Menopause", "Post Menopause"),
  break.x.by = 300,
  font.x=11, font.y=11, font.main=11)
```

## 12. Riwayat Penyakit Payudara

```
KM<-  
survfit(Surv(Time,d)~HistoryPenyakitPayudara,data=DATA9)  
ggsurvplot(KM, data=DATA9, pval=TRUE,  
            xlab = "Time (days)",  
            legend.title = "History Penyakit Payudara",  
            legend.labs = c("Tidak", "Ya"),  
            break.x.by = 300,  
            font.x=11, font.y=11, font.main=11)
```

## 13. Riwayat Kanker Keluarga

```
KM<-  
survfit(Surv(Time,d)~HistoryKankerKeluarga,data=DATA9)  
ggsurvplot(KM, data=DATA9, pval=TRUE,  
            xlab = "Time (days)",  
            legend.title = "History Kanker Keluarga",  
            legend.labs = c("Tidak", "Ya"),  
            break.x.by = 300,  
            font.x=11, font.y=11, font.main=11)
```

**Lampiran C.** *Output Hasil Uji Log Rank pada Masing-masing Variabel Independen.*

1. *Estrogen Reseptor*

Call:

survdifff(formula = Surv(Time, d) ~ ER, data = DATA9, rho = 0)

	N	Observed	Expected	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
ER=0	67	6	3.09	2.74	3.84
ER=1	198	5	7.91	1.07	3.84

Chisq= 3.8 on 1 degrees of freedom, p= 0.05

2. *Progesteron Reseptor*

Call:

survdifff(formula = Surv(Time, d) ~ PR, data = DATA9, rho = 0)

	N	Observed	Expected	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
PR=0	80	7	3.99	2.28	3.62
PR=1	185	4	7.01	1.30	3.62

Chisq= 3.6 on 1 degrees of freedom, p= 0.06

3. *HER2*

Call:

survdifff(formula = Surv(Time, d) ~ HER2, data = DATA9, rho = 0)

	N	Observed	Expected	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
HER2=0	141	5	5.69	0.083984	0.17609
HER2=1	82	4	3.34	0.131367	0.18928
HER2=2	42	2	1.97	0.000432	0.00053

Chisq= 0.2 on 2 degrees of freedom, p= 0.9

>

#### 4. Lokasi Tumor Primer

Call:

survdifff(formula = Surv(Time, d) ~ Lat, data = DATA9, rho = 0)

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
Lat=0	133	6	5.5889	0.0302	0.0615
Lat=1	131	5	5.3287	0.0203	0.0394
Lat=2	1	0	0.0825	0.0825	0.0832

Chisq= 0.1 on 2 degrees of freedom, p= 0.9

#### 5. Grade

Call:

survdifff(formula = Surv(Time, d) ~ Grade, data = DATA9, rho = 0)

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
Grade=0	20	0	1.02	1.0183	1.125
Grade=1	93	3	3.57	0.0899	0.134
Grade=2	152	8	6.42	0.3914	0.942

Chisq= 1.5 on 2 degrees of freedom, p= 0.5

#### 6. Stadium

Call:

survdifff(formula = Surv(Time, d) ~ Stadium, data = DATA9, rho = 0)

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
Stadium=1	52	0	1.84	1.84e+00	2.21e+00
Stadium=2	117	5	5.01	2.23e-05	4.09e-05
Stadium=3	96	6	4.15	8.22e-01	1.32e+00

Chisq= 2.7 on 2 degrees of freedom, p= 0.3

### 7. *Treatment Hormonal*

Call:

survdifff(formula = Surv(Time, d) ~ HormonalT, data = DATA9, rho = 0)

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
HormonalT=0	128	5	6.13	0.209	0.486
HormonalT=1	137	6	4.87	0.263	0.486

Chisq= 0.5 on 1 degrees of freedom, p= 0.5

### 8. *Treatment Chemotherapy*

Call:

survdifff(formula = Surv(Time, d) ~ Chemotherapy, data = DATA9, rho = 0)

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
Chemotherapy=0	71	1	2.8	1.156	1.55
Chemotherapy=1	194	10	8.2	0.395	1.55

Chisq= 1.6 on 1 degrees of freedom, p= 0.2

### 9. *Treatment Surgery*

Call:

survdifff(formula = Surv(Time, d) ~ Surgery, data = DATA9, rho = 0)

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
Surgery=0	31	6	1.2	19.24	21.6
Surgery=1	234	5	9.8	2.35	21.6

Chisq= 21.6 on 1 degrees of freedom, p= 3e-06



### 10. Treatment Radiotherapy

Call:

```
survdif(formula = Surv(Time, d) ~ Radiotherapy, data = DATA9,
rho = 0)
```

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
Radiotherapy=0	179	6	6.9	0.117	0.317
Radiotherapy=1	86	5	4.1	0.197	0.317

Chisq= 0.3 on 1 degrees of freedom, p= 0.6

### 11. Status Hormonal

```
survdif(formula = Surv(Time, d) ~ SHormonal, data = DATA9, rho = 0)
```

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
SHormonal=0	129	5	5.86	0.127	0.275
SHormonal=1	136	6	5.14	0.145	0.275

Chisq= 0.3 on 1 degrees of freedom, p= 0.6

### 12. Riwayat Penyakit Payudara

Call:

```
survdif(formula = Surv(Time, d) ~ HPPayudara, data = DATA9,
rho = 0)
```

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
HPPayudara=0	248	10	10.3	0.00876	0.138
HPPayudara=1	17	1	0.7	0.12901	0.138

1 Chisq= 0.1 on 1 degrees of freedom, p= 0.7

## 13 Riwayat Kanker Keluarga

```
survdifff(formula = Surv(Time, d) ~ HKKeluarga, data = DATA9,
rho = 0)
```

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
HKKeluarga=0	241	9	10.069	0.114	1.34
HKKeluarga=1	24	2	0.931	1.229	1.34

Chisq= 1.3 on 1 degrees of freedom, p= 0.2

### Lampiran D. *Syntax Regresi Cox Proportional Hazard*

```

library(km.ci)
library(MASS)
require(survival)
library(survminer)
library(readxl)
library(dplyr)
DATA7=read_excel('E:/Bismillah Semester 8/Bismillah TA/Breast
Cancer/RUN DATA/BREAST7.xlsx')
head(DATA7)

#Definisi Faktor
ER=as.factor(DATA7$Koding ER')
PR=as.factor(DATA7$Koding PR')
HER2=as.factor(DATA7$Koding HER2')
Lat=as.factor(DATA7$Koding Lat')
Grade=as.factor(DATA7$Koding Gra')
HormonalT=as.factor(DATA7$Koding Hormonal Therapy')
Chemotherapy=as.factor(DATA7$Chemotherapy')
Surgery=as.factor(DATA7$Surgery')
Radiotherapy=as.factor(DATA7$Radiotherapy')
Usia=DATA7$Usia'
SHormonal=as.factor(DATA7$Koding Status Hormonal')
HKKeluarga =as.factor(DATA7$Koding History Kanker')
HPPayudara =as.factor(DATA7$Koding Penyakit Payudara')
Stadium=as.factor(DATA7$Stage Baru')

#REGRESI COX PROPORTIONAL HAZARD
fit.coxph<-
coxph(formula=Surv(DATA7$Time,DATA7$d)~ER+PR+HER2+L
at+Grade+Stadium+HormonalT+Chemotherapy+Surgery+Radiother
apy+Usia+SHormonal+HKKeluarga+HPPayudara)
print(fit.coxph)
summary(fit.coxph)

```

**Lampiran D. Syntax Regresi Cox Proportional Hazard**  
(Lanjutan)

```
#The Grambsch-Therneau test
testph=cox.zph(fit.coxph)
print(testph)

#Schoenfeld residuals
win.graph()
ggcoxzph(testph,font.tickslab=8, font.x=8, font.y=8, font.main=8)

#Backward
Data1=coxph
(formula=Surv(DATA7$Time,DATA7$d)~ER+PR+HER2+Lat+Grade+Stadium+HormonalT+Chemotherapy+Surgery+Radiotherapy+Usia+SHormonal+HKKeluarga+HPPayudara,
  data=DATA7)
Data2=stepAIC(Data1,~.)
Data2$anova
```

**Lampiran E.** Hasil *Output* Eliminasi *Backward* dengan Kriteria AIC

Start: AIC=106.71  
 Surv(DATA9\$Time, DATA9\$d) ~ ER + PR + HER2 +  
 Lat + Grade + Stadium +  
 HormonalT + Chemotherapy + Surgery + Radi  
 otherapy + Usia +  
 SHormonal + HKKeluarga + HPPayudara

	Df	AIC
- HER2	2	103.86
- Radiotherapy	1	104.76
- Grade	2	104.80
- PR	1	104.82
- ER	1	105.34
- HPPayudara	1	105.47
- Lat	2	105.86
- Chemotherapy	1	106.42
<none>		106.71
- Stadium	2	107.73
- HormonalT	1	110.60
- SHormonal	1	111.27
- HKKeluarga	1	111.55
- Usia	1	113.38
- Surgery	1	126.67

Step: AIC=103.86  
 Surv(DATA9\$Time, DATA9\$d) ~ ER + PR + Lat + G  
 rade + Stadium +  
 HormonalT + Chemotherapy + Surgery + Radi  
 otherapy + Usia +  
 SHormonal + HKKeluarga + HPPayudara

	Df	AIC
- Radiotherapy	1	101.90
- PR	1	101.93
- ER	1	102.38
- HPPayudara	1	102.44
- Grade	2	102.56

- Lat	2	102.66
- Chemotherapy	1	103.13
<none>		103.86
- Stadium	2	105.66
+ HER2	2	106.71
- HKKeluarga	1	107.93
- HormonalT	1	107.96
- SHormonal	1	108.97
- Usia	1	109.84
- Surgery	1	123.01

Step: AIC=101.9

Surv(DATA9\$Time, DATA9\$d) ~ ER + PR + Lat + Grade + Stadium +  
 HormonalT + Chemotherapy + Surgery + Usia  
 + SHormonal + HKKeluarga +  
 HPPayudara

	Df	AIC
- PR	1	99.963
- ER	1	100.418
- HPPayudara	1	100.460
- Grade	2	100.575
- Lat	2	100.698
- Chemotherapy	1	101.334
<none>		101.899
+ Radiotherapy	1	103.861
- Stadium	2	103.946
+ HER2	2	104.764
- HKKeluarga	1	105.932
- HormonalT	1	105.961
- SHormonal	1	106.988
- Usia	1	107.848
- Surgery	1	121.202

Step: AIC=99.96  
 Surv(DATA9\$Time, DATA9\$d) ~ ER + Lat + Grade  
 + Stadium + HormonalT +  
 Chemotherapy + Surgery + Usia + SHormonal  
 + HKKeluarga +  
 HPPayudara

	Df	AIC
- Lat	2	98.698
- Grade	2	98.711
- HPPayudara	1	98.746
- Chemotherapy	1	99.712
<none>		99.963
- ER	1	100.361
+ PR	1	101.899
+ Radiotherapy	1	101.929
- Stadium	2	102.039
+ HER2	2	102.867
- HKKeluarga	1	103.932
- HormonalT	1	103.968
- SHormonal	1	105.268
- Usia	1	106.140
- Surgery	1	119.234

Step: AIC=98.7  
 Surv(DATA9\$Time, DATA9\$d) ~ ER + Grade + Stadium + HormonalT +  
 Chemotherapy + Surgery + Usia + SHormonal  
 + HKKeluarga +  
 HPPayudara

	Df	AIC
- Grade	2	97.492
- HPPayudara	1	97.520
- ER	1	97.909
<none>		98.698
- Chemotherapy	1	99.649
+ Lat	2	99.963

- Stadium	2	100.279
+ Radiotherapy	1	100.659
+ PR	1	100.698
- HormonalT	1	100.778
- HKKeluarga	1	101.181
+ HER2	2	101.866
- SHormonal	1	101.958
- Usia	1	102.993
- Surgery	1	116.616

Step: AIC=97.49

Surv(DATA9\$Time, DATA9\$d) ~ ER + Stadium + HormonalT + Chemotherapy +  
Surgery + Usia + SHormonal + HKKeluarga + HPPayudara

	Df	AIC
- HPPayudara	1	95.608
- ER	1	96.874
<none>		97.492
- Chemotherapy	1	97.701
- HormonalT	1	98.392
- Stadium	2	98.608
- SHormonal	1	98.681
+ Grade	2	98.698
+ Lat	2	98.711
- HKKeluarga	1	98.754
+ Radiotherapy	1	99.301
+ PR	1	99.454
+ HER2	2	99.735
- Usia	1	99.966
- Surgery	1	113.713

Step: AIC=95.61

Surv(DATA9\$Time, DATA9\$d) ~ ER + Stadium + HormonalT + Chemotherapy +  
Surgery + Usia + SHormonal + HKKeluarga



	Df	AIC
- ER	1	95.314
<none>		95.608
- Chemotherapy	1	96.125
- HormonalT	1	96.470
- Stadium	2	96.688
- SHormonal	1	96.752
- HKKeluarga	1	96.765
+ Lat	2	96.863
+ Radiotherapy	1	97.410
+ HPPayudara	1	97.492
+ Grade	2	97.520
+ PR	1	97.598
- Usia	1	98.006
+ HER2	2	98.232
- Surgery	1	111.944

Step: AIC=95.31

Surv(DATA9\$Time, DATA9\$d) ~ Stadium + Hormona  
lT + Chemotherapy +  
Surgery + Usia + SHormonal + HKKeluarga

	Df	AIC
- HormonalT	1	95.208
<none>		95.314
+ ER	1	95.608
- HKKeluarga	1	95.845
+ PR	1	96.743
+ HPPayudara	1	96.874
- Chemotherapy	1	97.065
+ Radiotherapy	1	97.144
- SHormonal	1	97.179
+ Grade	2	97.559
- Stadium	2	97.756
+ Lat	2	97.950
+ HER2	2	99.056
- Usia	1	99.315
- Surgery	1	115.404

```
Step: AIC=95.21  
Surv(DATA9$Time, DATA9$d) ~ Stadium + Chemoth  
erapy + Surgery +  
  Usia + SHormonal + HKKeluarga
```

	Df	AIC
<none>		95.208
+ HormonalT	1	95.314
- HKKeluarga	1	95.684
+ ER	1	96.470
+ PR	1	96.952
+ HPPayudara	1	96.998
- SHormonal	1	97.062
+ Radiotherapy	1	97.078
+ Grade	2	97.745
- Usia	1	97.933
- Chemotherapy	1	98.033
- Stadium	2	98.189
+ Lat	2	98.714
+ HER2	2	99.075
- Surgery	1	113.980

### BODATA PENULIS



Sekar Krismaya Weni, Penulis lahir di Blora, 05 Agustus 1998. Penulis merupakan anak pertama dari dua bersaudara dari pasangan Agus Sumarlan dan Sumi Lestari. Penulis menempuh pendidikan formal di SD N 2 Kedungrejo, SMP N 2 Tunjungan dan SMA N 1 Blora. Setelah itu, penulis melanjutkan pendidikan di Jurusan Statistika Fakultas Matematika, Komputasi dan Sains Data Institut Teknologi Sepuluh Nopember pada tahun 2015. Semasa berada di bangku perkuliahan, penulis aktif dalam mengikuti organisasi maupun kepanitiaan yang ada. Penulis pernah terlibat sebagai *volunter* dalam kegiatan ITS mengajar yang dilaksanakan oleh IECC BEM ITS. Selain itu, penulis juga menjabat sebagai Kabiro Pengembangan dan Kajian Strategi HIMASTA-ITS 2017/2018. Penulis melaksanakan Kerja Praktek di PT. Perusahaan Gas Negara TBK Sales Area Jakarta pada tahun 2018. Guna menyelesaikan studi di Institut Teknologi Sepuluh Nopember dengan mengambil Tugas Akhir pada Laboratorium Statistika Lingkungan dan Kesehatan dengan judul “Analisis Ketahanan Hidup Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit XYZ dengan Menggunakan Regresi *Cox Proportional Hazard*”. Untuk informasi maupun saran dari Tugas Akhir ini, pembaca dapat menghubungi penulis melalui email [sekarkrismaya@gmail.com](mailto:sekarkrismaya@gmail.com).

*(Halaman ini sengaja dikosongkan)*