



PENDEKATAN MAZIMUM PENALIZED LIKELIHOOD UNTUK MENGESTIMASI FUNGSI BASELINE HAZARD PADA MODEL COX: STUDI KASUS PASIEN KANKER PAYUDARA

**Almira Ivah Edina¹, Santi Wulan Purnami², Edi Sukur³,
Prilyandari Dina Saputri⁴ Ady Febrisutisyanto⁵,
Aimmatul Ummah Alfajriyah⁶**

^{1,4,5,6}Departemen Aktuaria, Fakultas Sains dan Analitika Data, Institut Teknologi Sepuluh
Nopember, Indonesia

²Departemen Statistika, Fakultas Sains dan Analitika Data, Institut Teknologi Sepuluh
Nopember, Indonesia

³C-tech Labs Edwar Technology, Tangerang Indonesia
email: almira.edina@its.ac.id

ABSTRACT

Survival analysis is a statistical method that focuses on time-to-event variables, where the event time represents the duration a patient survives during the observation period. This study applies survival analysis to examine factors influencing the survival of breast cancer patients who are receiving treatment at C-Tech Labs Edwar Technology. The data used are right-censored survival data, referring to patients who either survived until the end of the observation period or died from unrelated causes. Risk factors analyzed include age, gender, and cancer stage, while treatment factors consist of surgery, chemotherapy, radiotherapy, and Frequency of Electro Capacitive Cancer Therapy (ECCT) usage. The Cox Proportional Hazard (PH) model combined with the Maximum Penalized Likelihood (MPL) method is used to analyze the effect of these factors on mortality risk, as well as to estimate regression coefficients and the baseline hazard function more accurately. The results indicate that age, frequency of ECCT use, and the status of additional therapies significantly affect patient survival. Older age increases the risk of death, while a higher frequency of ECCT use and the use of additional therapies help reduce that risk. Routine use of ECCT is shown to contribute to extending the survival time of breast cancer patients at C-Tech Labs Edwar Technology, Tangerang. However, potential confounding variables not examined in this study should be considered when interpreting the findings.

Keywords: Survival Analysis, Baseline Hazard Estimation, Breast Cancer, Electro Capacitive Cancer Therapy, Maximum Penalized Likelihood

ABSTRAK

Analisis kesintasan merupakan pendekatan statistik yang digunakan untuk menganalisis durasi waktu hingga terjadinya suatu kejadian (*event*) atau peristiwa. Lama waktu hingga terjadinya suatu peristiwa disebut sebagai waktu *survival* yang menggambarkan durasi individu bertahan hidup selama periode pengamatan. Penelitian ini menerapkan analisis kesintasan (*survival analysis*) untuk mengkaji faktor-faktor yang memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker payudara yang melakukan pengobatan di C-Tech Labs Edwar Technology. Pada penelitian ini, data yang digunakan adalah data *survival* dengan tipe sensor kanan, yaitu kondisi pasien yang masih bertahan hidup hingga akhir masa pengamatan atau meninggal karena penyebab lain. Faktor risiko yang dianalisis meliputi usia, jenis kelamin, dan stadium, sedangkan faktor perlakuan meliputi operasi, kemoterapi, radioterapi, dan frekuensi penggunaan Electro Capacitive Cancer Therapy (ECCT). Model Cox Proportional Hazard (PH) dengan metode *Maximum Penalized Likelihood* (MPL) digunakan untuk

menganalisis pengaruh faktor-faktor tersebut terhadap risiko kematian pasien serta dapat mengestimasi koefisien regresi dan mengestimasi fungsi *baseline hazard* secara lebih akurat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa usia, frekuensi penggunaan ECCT, dan status terapi tambahan merupakan faktor yang memengaruhi ketahanan hidup pasien. Usia terbukti meningkatkan risiko kematian, sedangkan frekuensi penggunaan ECCT dan penggunaan terapi tambahan berperan dalam menurunkan risiko tersebut. Penggunaan ECCT secara rutin diketahui dapat membantu memperpanjang ketahanan hidup pasien kanker payudara di C-Tech Labs Edwar Technology, Tangerang. Namun, perlu diperhatikan kemungkinan adanya variabel perancu yang tidak dianalisis dalam penelitian ini.

Kata kunci: Analisis Survival, Estimasi Baseline Hazard, Electro Capacitive Cancer Therapy, Kanker Payudara, *Maximum Penalized Likelihood*

Received: 21 October 2025, Accepted: 12 December 2025, Published: 19 December 2025

PENDAHULUAN

Analisis kesintasan atau analisis *survival* merupakan metode statistik yang berfokus pada variabel berupa lama waktu terjadinya suatu peristiwa atau *event*. Lama waktu terjadinya suatu peristiwa tersebut biasa dikenal dengan waktu *survival* yang merepresentasikan durasi individu bertahan hidup selama masa pengamatan (Kleinbaum & Klein, 2012). Waktu *survival* juga dapat menggambarkan rentang waktu sejak individu mulai diamati hingga peristiwa yang dimaksud terjadi. Pada penelitian ini, peristiwa yang diamati merupakan kondisi ketika pasien dinyatakan meninggal dunia selama periode pengamatan berlangsung. Jika pasien masih tetap bertahan hidup hingga akhir masa pengamatan, maka pasien tersebut dikategorikan sebagai data tersensor. Data tersensor merupakan data yang mencatat lama waktu bertahan seseorang, namun waktu kejadian sebenarnya tidak dapat diketahui secara pasti. Beberapa faktor diketahui dapat memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker payudara, yang meliputi faktor risiko seperti usia, jenis kelamin, dan stadium penyakit, serta faktor perlakuan berupa tindakan medis, antara lain operasi, kemoterapi, radioterapi, dan terapi Electro Capacitive Cancer Therapy (ECCT).

Purnami *et al.*, (2021) mengatakan bahwa Electro Capacitive Cancer Therapy merupakan alat terapi yang dapat mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker otak, kanker payudara, dan kanker paru-paru. Hal ini juga sesuai dengan penelitian Edina (2020) yang mengatakan bahwa Electro Capacitive Cancer Therapy ini juga merupakan alat terapi yang dapat mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker otak. Electro Capacitive Cancer Therapy (ECCT) adalah metode terapi yang digunakan untuk terapi kanker melalui penghambatan pertumbuhan sel kanker menggunakan gelombang elektrostatis berintensitas rendah (<30 volt). Penelitian oleh Setyaji (2020) telah mengkaji penggunaan alat ECCT dengan melakukan penelitian yang mengevaluasi keamanan serta pengaruh terapi medan listrik statis ECCT dengan frekuensi menengah (100 kHz) dan intensitas rendah (18 Vpp) terhadap profil leukosit dan respons imun yang ditunjukkan oleh rasio CD4+/CD8+

pada pasien kanker payudara. Hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan medan listrik statis tersebut, yang diberikan melalui alat ECCT berbentuk rompi, dinyatakan aman terhadap profil leukosit dan rasio CD4+/CD8+ pada pasien kanker payudara.

Salah satu metode analisis yang dapat dilakukan untuk mengetahui apakah ECCT atau faktor lainnya dapat memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker payudara adalah Cox *proportional hazard* (PH) model karena metode ini bertujuan untuk mengetahui waktu *survival* seseorang dan faktor apa yang dapat mempengaruhinya. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengujian asumsi Cox PH agar model tersebut dapat digunakan. Pada analisis regresi Cox PH, bentuk fungsi *baseline hazard* $h_0(t)$ tidak ditentukan secara eksplisit karena model ini berfokus pada hazard ratio sebagai hasil utama tanpa memerlukan bentuk fungsi *baseline hazard*. Meskipun demikian, fungsi *baseline hazard* tetap merupakan komponen penting dalam fungsi *hazard* dan berperan dalam pembentukan model secara keseluruhan. Tanpa memasukkan fungsi *baseline hazard*, maka model akan kehilangan bagian penting yang membuat tidak dapat sepenuhnya merepresentasikan keseluruhan model. Oleh karena itu, diperlukan proses estimasi terhadap fungsi *baseline hazard* untuk memperoleh hasil yang optimal. Beberapa pendekatan dapat diterapkan untuk melakukan estimasi fungsi *baseline hazard*, salah satunya adalah metode estimasi Breslow (Sanusi *et al.*, 2019) yang umum digunakan untuk mengetahui nilai fungsi *baseline hazard* pada suatu analisis regresi Cox. Studi mengenai estimasi *baseline hazard* menggunakan *penalized likelihood* pertama kali dilakukan oleh Anderson dan Senthilselvan (1980) kemudian dikembangkan lebih lanjut oleh Ma dan rekan-rekannya pada tahun 2014. Pada penelitiannya, Ma *et al.*, (2014) menerapkan metode *maximum penalized likelihood* (MPL) yang merupakan metode estimasi yang memungkinkan estimasi koefisien regresi serta fungsi *baseline hazard*. Edina *et al.*, (2020) juga mengatakan bahwa metode *maximum penalized likelihood* juga metode yang baik digunakan untuk mengestimasi fungsi *baseline hazard*. Estimasi menggunakan MPL dalam penelitian tersebut diterapkan secara langsung terhadap koefisien regresi Cox serta fungsi *baseline hazard*. Berdasarkan beberapa studi terkait, diketahui bahwa metode MPL cenderung menghasilkan estimasi dengan tingkat bias yang lebih rendah dibandingkan metode *penalized likelihood* (PL) biasa.

Oleh karena itu, dalam penelitian ini dipilih metode *maximum penalized likelihood* untuk mengestimasi koefisien regresi Cox dan fungsi *baseline hazard*. Selain itu, pada penelitian ini akan dilakukan analisis kesintasan pada pasien kanker payudara yang melakukan terapi ECCT untuk mengetahui apakah penggunaan ECCT ini dapat mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker payudara di C-tech Labs Edwar Technology, Tangerang.

TINJAUAN PUSTAKA

Analisis Kesintasan

Analisis kesintasan atau analisis *survival* merupakan metode statistik yang berfokus pada variabel berupa lama waktu terjadinya suatu peristiwa atau *event*. Diketahui bahwa waktu sampai terjadinya peristiwa tersebut biasa dikenal dengan waktu *survival*, yaitu periode di mana seseorang tetap bertahan hidup selama masa pengamatan. Peristiwa atau *event* pada analisis kesintasan dapat berupa kematian, kekambuhan penyakit, atau kegagalan lain yang ditentukan oleh peneliti sesuai dengan jenis kasus yang diteliti. Selain itu, peristiwa (*event*) dalam analisis kesintasan tidak selalu bersifat negatif, tetapi juga dapat berupa kejadian positif seperti kondisi pasien yang dinyatakan sembuh atau mengalami perbaikan setelah melakukan perawatan atas suatu penyakit (Kleinbaum & Klein, 2012). Ada beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam menentukan waktu terjadinya kegagalan yang telah dijelaskan Cox & Oakes (2018), yaitu waktu awal yang terdefinisi dengan jelas, penggunaan skala pengukuran yang seragam, serta definisi kejadian gagal (*failure event*) yang dijelaskan dengan jelas.

Selain waktu *survival* dan *event*, analisis kesintasan juga melibatkan dua jenis fungsi utama, yaitu fungsi *survival* dan fungsi *hazard*. Fungsi *survival* $S(t)$ menggambarkan probabilitas suatu individu atau objek tetap bertahan hidup hingga waktu ke- t dan dapat dituliskan dengan Persamaan sebagai berikut (Kleinbaum & Klein, 2012).

$$S(t) = P(T > t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F(t) \quad (1)$$

Pada Persamaan di atas diketahui bahwa $F(t)$ merupakan fungsi distribusi kumulatif, sedangkan $f(t)$ merupakan fungsi kepadatan peluang. Sementara itu, fungsi *hazard* $h(t)$ menggambarkan laju kegagalan sesaat yang terjadi setelah individu berhasil bertahan hingga waktu t . Dengan demikian, fungsi *hazard* dapat dipandang sebagai kebalikan dari fungsi *survival*, yang dinyatakan melalui Persamaan berikut.

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

Berdasarkan Persamaan (2) didapatkan fungsi *hazard* maka fungsi kumulatif *hazard* dinyatakan dengan $H(t)$ sebagai berikut,

$$H(t) = \int_0^t h(v) dv \quad (3)$$

Fungsi *hazard* $h(t)$, fungsi *survival* $S(t)$, dan fungsi kepadatan peluang $f(t)$ saling berkaitan dan dijelaskan melalui Persamaan berikut ini.

$$\begin{aligned}
 h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{S(t) \Delta t} \\
 &= \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} = \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(T \leq t + \Delta t) - P(T \leq t)}{\Delta t} \\
 &= \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}
 \end{aligned} \quad (4)$$

Diketahui bahwa $F(t) = 1 - S(t)$, maka didapatkan

$$\begin{aligned}
 S(t) &= 1 - F(t) \\
 F(t) &= 1 - S(t) \\
 \frac{\partial F(t)}{\partial t} &= \frac{\partial (1 - S(t))}{\partial t} \\
 f(t) &= -\frac{\partial S(t)}{\partial t}
 \end{aligned} \quad (5)$$

Jika nilai $f(t)$ dan $S(t)$ pada Persamaan (5) dan disubstitusikan ke Persamaan (4) disubstitusikan, maka fungsi *hazard* kemudian dapat dinyatakan melalui Persamaan berikut ini.

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{\left(-\frac{\partial S(t)}{\partial t} \right)}{S(t)} = \frac{\left(-\frac{\partial S(t)}{\partial t} \right)}{\left(\frac{\partial (\ln S(t))}{\partial S(t)} \right)} = -\left(\frac{\partial (\ln S(t))}{\partial t} \right) \quad (6)$$

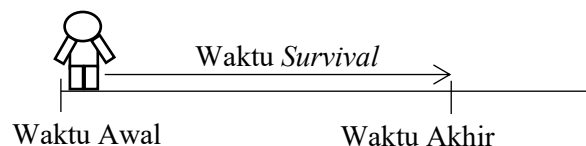
Kemudian Persamaan (6) diintegrasikan agar didapatkan fungsi *survival* sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
 \int_0^t h(v) dv &= \int_0^t -\left(\frac{\partial (\ln S(v))}{\partial v} \right) dv \\
 &= -\ln S(v) \Big|_0^t = -\ln S(t) + \ln S(0) = -\ln S(t) \\
 \ln S(t) &= -\int_0^t h(v) dv \\
 S(t) &= \exp\left(-\int_0^t h(v) dv\right) = \exp(-H(t))
 \end{aligned} \quad (7)$$

Waktu Ketahanan (*Survival Time*)

Waktu ketahanan hidup pada analisis kesintasan merupakan periode amatan berupa interval waktu dari awal pengamatan hingga terjadinya peristiwa atau *event* yang diamati. Terdapat tiga faktor yang dibutuhkan untuk menentukan waktu ketahanan hidup (*survival time*), yaitu waktu awal pencatatan (waktu pertama kali dilakukannya pengamatan untuk menganalisis suatu kejadian), waktu akhir

pencatatan (waktu ketika proses pengamatan dihentikan), sedangkan skala pengukuran digunakan untuk menentukan rentang waktu antara awal hingga akhir terjadinya peristiwa (dapat dinyatakan dalam satuan hari, minggu, atau tahun). Gambar di bawah ini merupakan ilustrasi dari waktu ketahanan hidup suatu obyek penelitian.



Gambar 1. Ilustrasi Waktu *Survival* Pasien (Kleinbaum & Klein, 2012)

Model Cox *Proportional Hazard*

Model Cox *proportional hazard* merupakan model regresi yang sering digunakan pada analisis kesintasan. Model ini mengasumsikan bahwa variabel terikat (*dependen*) (Y) dan variabel bebas (*independen*) (X) membentuk fungsi *hazard* yang bersifat eksponensial pada waktu tertentu. Regresi Cox *proportional hazard* dapat digunakan untuk mengetahui pengaruh beberapa variabel terhadap data *survival* dapat dianalisis secara simultan (Cox, 1972). Persamaan model Cox *proportional hazard* dapat dijelaskan sebagai berikut (Cox & Oakes, 2018).

$$\hat{h}(t, \mathbf{X}_i) = \hat{h}_0(t) \exp \left[\sum_{j=1}^p \hat{\beta}_j x_{ij} \right] \quad (8)$$

Di mana,

$\hat{h}_0(t)$: estimasi fungsi *baseline hazard*

$\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \dots, \hat{\beta}_p$: estimasi parameter regresi Cox

$X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{ip}$: variabel bebas observasi ke-*i*

Jika dimisalkan nilai $\beta_j = 0$, maka Persamaan (8) akan tereduksi menjadi fungsi *baseline hazard* $\hat{h}_0(t)$ yang merupakan fungsi awal atau dasar dari fungsi *hazard*. Pada regresi Cox, bentuk $\hat{h}_0(t)$ tidak diketahui. Akan tetapi, nilai tersebut dapat diestimasi menggunakan beberapa metode seperti *masimum penalized likelihood* yang akan dijelaskan di subbab selanjutnya.

Asumsi *Proportional Hazard*

Terdapat asumsi-asumsi yang harus dipenuhi pada analisis Cox *proportional hazard*, yaitu asumsi *proportional hazard*. Suatu kondisi dikatakan memenuhi asumsi *proportional hazard* jika nilai *hazard ratio* tetap atau konstan sepanjang waktu (Kleinbaum & Klein, 2012). Pegujian asumsi *proportional hazard* dapat menggunakan pendekatan *goodness of fit* (dengan mengevaluasi hubungan antara residual *Schoenfeld* dan urutan waktu *survival* yang disusun dari waktu terpendek hingga terpanjang) dan pendekatan residual Cox-Snell (dilihat dari plot residual Cox-Snell dengan fungsi *hazard* kumulatif) (Cox & Snell, 1968).

Estimasi *Baseline Hazard* Menggunakan *Maximum Penalized Likelihood*

Pada analisis regresi Cox *proportional hazard*, nilai *baseline hazard* tidak diketahui. Sehingga, perlu dilakukan estimasi untuk mengetahui nilainya. Salah satu metode yang dapat digunakan dalam mengestimasi fungsi *baseline hazard* pada analisis regresi Cox *proportional hazard* adalah *maximum penalized likelihood*. *Maximum penalized likelihood* merupakan metode estimasi yang dilakukan dengan memaksimalkan fungsi *penalized likelihood*, yaitu fungsi *likelihood* yang telah dikurangi dengan komponen penalti. Komponen penalti ini berfungsi untuk mengontrol kompleksitas model sehingga estimasi yang diperoleh lebih stabil

Adapun bentuk umum dari fungsi *likelihood* yang digunakan dapat dituliskan sebagai berikut (Kalbfleisch & Prentice, 2002).

$$\begin{aligned}
 L(\beta, h_0) &= \prod_{i=1}^n f(t, \mathbf{X}_i) \\
 &= \prod_{i \in d=1} [h(t, \mathbf{X}_i)] \prod_{i=1}^n [S(t, \mathbf{X}_i)] \\
 &= \prod_{i \in d=1} [h(t, \mathbf{X}_i)] \exp \prod_{i=1}^n \left[-\int_0^t h(v, \mathbf{X}_i) dv \right] \\
 &= \prod_{i \in d=1} [h(t, \mathbf{X}_i)] \exp \prod_{i=1}^n [-H(t, \mathbf{X}_i)]
 \end{aligned} \tag{9}$$

Berdasarkan Persamaan di atas diketahui bahwa $f(t, \mathbf{X}_i)$ merupakan fungsi kepadatan peluang ($f(t)$) dengan variabel prediktor $\mathbf{X}$ pada observasi ke- i . Sehingga, didapatkan fungsi *log-likelihood* yang digunakan untuk mengestimasi parameter model Cox *proportional hazard* dan fungsi *baseline hazard* dituliskan sebagai berikut (Ma et al., 2014).

$$\begin{aligned}
 \ell(\beta, h_0) &= \log \left(\prod_{i \in d=1} [h(t, \mathbf{X}_i)] \exp \prod_{i=1}^n [-H(t, \mathbf{X}_i)] \right) \\
 &= \sum_{i \in d=1} \log h(t, \mathbf{X}_i) - \sum_{i=1}^n H(t, \mathbf{X}_i) \\
 &= \sum_{i \in d=1} \log (h_0(t) \exp(\mathbf{X}_i' \beta)) - \sum_{i=1}^n H_0(t) \exp(\mathbf{X}_i' \beta) \\
 &= -\sum_{i=1}^n H_0(t) \exp(\mathbf{X}_i' \beta) + \sum_{i \in d=1} (\log h_0(t) + \mathbf{X}_i' \beta)
 \end{aligned} \tag{10}$$

Diketahui bahwa d menunjukkan status data, di mana 0 menandakan data tersensor dan 1 menunjukkan terjadinya peristiwa atau *event*. Fungsi kumulatif *hazard* individu ke- i dinyatakan dengan $H(t, \mathbf{X}_i)$, sedangkan $h(t, \mathbf{X}_i)$ merupakan fungsi *hazard* individu ke- i . Setelah itu, diketahui pula bahwa $H_0(t)$ fungsi

baseline kumulatif hazard, serta $h_0(t)$ merupakan fungsi *baseline hazard* yang menjadi acuan dalam model regresi Cox. Berdasarkan pemahaman ini, setiap variabel dan fungsi dalam model memiliki peran penting untuk memperkirakan risiko dan waktu terjadinya peristiwa.

Setelah didapatkan fungsi *likelihood*, maka selanjutnya dicari nilai *log-likelihood* yang ada. Hal ini dilakukan dengan cara memaksimumkan fungsi *log-likelihood* yang telah didapatkan. Diketahui bahwa *baseline hazard* (h_0) merupakan dimensi yang tidak terbatas, akan tetapi peneliti hanya memiliki pengamatan yang terbatas. Sehingga, perlu dibuat fungsi *penalty* pada *log-likelihood* untuk menstabilkan proses estimasi dan menghindari nilai varians yang besar saat melakukan estimasi fungsi *baseline hazard*.

Maximum penalized likelihood (MPL) didapatkan dengan cara menurunkan Persamaan *penalized likelihood*nya. Pada analisis kesintasan ini, MPL dapat digunakan untuk mengestimasi koefisien regresi dan *baseline hazard*. Bentuk fungsi *log-likelihood* pada regresi Cox adalah sebagai berikut.

$$\Phi(\beta, h_0) = \ell(\beta, h_0) - \lambda J(h_0) \quad (11)$$

Pada Persamaan (11) diketahui bahwa $\ell(\beta, h_0)$ merupakan fungsi *log-likelihood* dan $J(h_0)$ merupakan fungsi *penalty*. Fungsi *penalty* merupakan parameter yang mengukur sejauh mana kurva halus atau kasar dalam merepresentasikan data. Sedangkan, $\lambda \geq 0$ merupakan parameter *smoothing* yang berfungsi menyeimbangkan dua tujuan yang saling bertentangan, yaitu kemulusan kurva dan ketepatan pemodelan. Apabila Persamaan 10 disubstitusikan ke dalam Persamaan 11, maka diperoleh bentuk fungsi *penalized log-likelihood* sebagai berikut.

$$\Phi(\beta, h_0) = -\sum_{i=1}^n H_0(t) \exp(\mathbf{X}_i' \beta) + \sum_{i \in d=1} (\log h_0(t) + \mathbf{X}_i' \beta) - \lambda J(h_0) \quad (12)$$

Berdasarkan keterangan sebelumnya diketahui bahwa *baseline hazard* (h_0) merupakan dimensi yang tidak terbatas. Sehingga, perlu dilakukan pendekatan untuk mengganti *baseline hazard* dengan menggunakan fungsi pada ruang dimensi terbatas. Jika dimisalkan $\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_m$ merupakan basis dari fungsi ruang dimensi terbatas tersebut, maka akan terbentuk Persamaan *baseline hazard* yang dijabarkan pada Persamaan 13.

$$h_0(t) = \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(t) \quad (13)$$

Jika $\psi_u(t) \geq 0$ diterapkan untuk setiap nilai u , maka hal ini dapat membatasi nilai $\theta_u \geq 0$ dan memastikan bahwa nilai *baseline hazard* berada di atas nol $h_0 \geq 0$.

Basis fungsi $\psi_u(t)$ yang digunakan pada penelitian ini adalah basis spline *uniform* (B-Spline *uniform*) yang didefinisikan sebagai berikut.

$$\psi_{u,l}(t) = \begin{cases} 1, & \text{jika } t_u < t \leq t_{u+1} \\ 0, & \text{jika } t < t_u \text{ atau } t \geq t_{u+1} \end{cases} \quad (14)$$

Pada Persamaan (14), diketahui bahwa u merupakan knot pada basis fungsi yang digunakan dan t_u menunjukkan waktu *survival* pada knot ke- u . Apabila Persamaan (13) disubstitusikan dengan Persamaan (12), maka akan terbentuk *penalized log-likelihood* baru sebagai berikut.

$$\Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) = -\sum_{u=1}^m \theta_u \sum_{i=1}^n \exp(\mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta}) \Psi_u(t) + \sum_{i \in d=1} \left(\log \left(\sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(t) \right) + \mathbf{X}_i' \boldsymbol{\beta} \right) - \lambda J(\boldsymbol{\theta}) \quad (15)$$

dimana,

$$J(\boldsymbol{\theta}) = \int_0^t h_0''(v)^2 dv \quad (16)$$

Pada Persamaan (16) diketahui bahwa $\int_0^t h_0''(v)^2 dv$ merupakan integral dari kuadrat turunan kedua fungsi *penalized* terhadap waktu ke- t . Kemudian untuk mendapatkan estimasi parameter $\boldsymbol{\beta}$ dan $\boldsymbol{\theta}$, maka akan dilakukan pemaksimalan pada fungsi *penalized log-likelihood* dengan menggunakan metode iterasi Newton–*Multiplicative Iterative*.

$$(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) = \arg \max_{\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}} \{ \Phi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) = \ell(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta}) - \lambda J(\boldsymbol{\theta}) \} \quad (17)$$

Metode iterasi Newton-*multiplicative iterative* (Newton-MI) merupakan Teknik iterasi yang dilakukan dengan menggabungkan metode Newton-Raphson dan *multiplicative iterative*. Pada proses ini, parameter $\boldsymbol{\beta}$ diperbarui (diiterasi) dengan menggunakan metode Newton-Raphson, sedangkan parameter *baseline hazard* ($\boldsymbol{\theta}$) diperbarui (dliterasi) dengan metode *multiplicative iterative*. Metode iterasi Newton-Raphson digunakan untuk menangani kasus ketika turunan pertama implisit atau tidak *closed form* (Collett, 2003). Sedangkan, metode iterasi MI bertujuan untuk mendapatkan nilai $\boldsymbol{\theta}$ (Ma, Heritier, & L  , 2014). Setelah melakukan kedua metode iterasi tersebut, maka akan didapatkan estimasi parameter $\boldsymbol{\beta}$ dan $\boldsymbol{\theta}$.

Gambaran Umum Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang terbentuk ketika sel-sel ganas tumbuh di dalam jaringan payudara. Kanker payudara biasa terjadi pada wanita dan hanya sedikit yang terjadi pada pria (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024). Hingga saat ini kanker payudara menjadi salah satu

penyakit yang mematikan di dunia, termasuk di Indonesia. Menurut data Global Cancer Observatory yang ditulis oleh International Agency for Research on Cancer (2021) mengatakan bahwa kanker payudara merupakan kanker dengan urutan pertama yang menjadi jenis kanker terbanyak di Indonesia dengan estimasi kasus baru mencapai lebih dari 65.000 per tahun. Kanker payudara juga menjadi penyebab kematian utama pada perempuan di Indonesia (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2025).

Hal ini dikarenakan kurangnya upaya pencegahan, deteksi dini, dan pengelolaan kanker payudara secara berkesinambungan. Di Indonesia sendiri keterlambatan diagnosis menjadi tantangan terbesar dalam penanganan kanker payudara di Indonesia. Dapat dilihat dari sebagian besar pasien yang datang ke fasilitas kesehatan dalam keadaan sudah masuk stadium lanjut yang menyebabkan prognosis menjadi buruk dan pilihan pengobatan sangat terbatas. Padahal, jika kanker payudara dapat terdeteksi pada tahap awal, maka tingkat kesembuhan pasien dapat mencapai 90%. Oleh karena itu, deteksi dini menjadi cara utama yang dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas akibat kanker payudara.

Faktor yang Mempengaruhi Ketahanan Hidup Pasien Kanker Payudara

Beberapa faktor yang dapat membuat seorang penderita kanker payudara memiliki waktu yang lebih lama untuk bertahan hidup. Faktor tersebut terdiri atas faktor resiko dan faktor perlakuan. Faktor risiko mencakup karakteristik yang dapat meningkatkan kemungkinan seseorang mengalami perubahan kondisi penyakit, seperti usia, jenis kelamin, dan stadium kanker. Sementara itu, faktor perlakuan mencakup intervensi medis yang diberikan untuk meningkatkan peluang pasien bertahan hidup, seperti operasi, kemoterapi, radioterapi, serta terapi Electro Capacitive Cancer Therapy (ECCT).

METODE PENELITIAN

Data yang digunakan adalah data rekam medis pasien kanker payudara tahun 2012-2019 di C-tech Labs Edwar Technology, Tangerang dengan mengacu pada penelitian Purnami *et al.*, (2021). Pasien kanker payudara yang melakukan terapi ECCT sebanyak 1.157 orang. Diketahui bahwa ECCT lebih efektif apabila digunakan lebih dari enam bulan. Oleh karena itu, data yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 740 karena hanya 740 pasien kanker payudara yang melakukan pengobatan lebih dari 6 bulan. Berikut ini merupakan kumpulan variabel yang akan diteliti pada penelitian ini.

Tabel 1. Variabel Penelitian

Variabel	Skala Data	Definisi Operasional
T	Rasio	Waktu pasien kanker payudara yang melakukan terapi ECCT hingga dinyatakan meninggal (satuan hari)
d	Nominal 0= Sensor; 1= Meninggal	Sensor: pasien masih bertahan hidup hingga akhir periode pengamatan
Usia	Rasio	Usia pasien kanker payudara saat kali pertama melakukan terapi di C-Tech Labs Edwar Technology
Status Penggunaan Herbal	Nominal 0= Tidak ; 1= Ya	Pasien menggunakan pengobatan herbal atau tidak saat melakukan terapi ECCT
Frekuensi Penggunaan ECCT	Rasio	Jumlah pasien kanker payudara menggunakan ECCT di C-Tech Labs Edwar Technology selama masa penelitian
Status Kemoterapi	Nominal 0= Tidak ; 1= Ya	Pasien pernah melakukan kemoterapi atau tidak selama menderita kanker payudara
Status Radioterapi	Nominal 0= Tidak ; 1= Ya	Pasien pernah melakukan radioterapi atau tidak selama menderita kanker payudara
Status Penggunaan Terapi Lainnya	Nominal 0= Tidak ; 1= Ya	Pasien pernah menggunakan pengobatan terapi lainnya atau tidak selama menderita kanker payudara

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian Asumsi *Proportional Hazard*

Setelah melakukan analisis karakteristik data dengan menggunakan log-rank, maka Langkah selanjutnya adalah pengujian asumsi *proportional hazard*. Pengujian ini bertujuan untuk menentukan apakah model Cox *proportional hazard* dapat digunakan dalam analisis atau tidak. Merujuk pada salah satu jurnal dalam *International Conference on Mathematics, Statistics, and Data Science 2020* Purnami *et al.*, (2021) semua variabel pada yang digunakan pada pasien kanker payudara memenuhi asumsi *proportional hazard* karena memiliki *p-value* lebih dari α (0,05), sehingga model Cox *proportional hazard* dapat digunakan.

Model Cox *Proportional Hazard* dengan *Maximum Penalized Likelihood*

Setelah dilakukan pengujian asumsi dan diketahui bahwa model Cox *proportional hazard* dapat digunakan, maka selanjutnya akan dilakukan pembentukan model Cox *proportional hazard* dengan menggunakan pendekatan *maximum penalized likelihood* dengan hasil estimasi atau pendugaan parameter β sebagai berikut.

Tabel 2. Estimasi Parameter β Model Cox *proportional hazard*

Variabel	Estimate	z-value	P-value
Usia	0.009	2.258	0.024*
Status Penggunaan Herbal	0.139	1.296	0.195
Frekuensi Penggunaan ECCT	-0.089	-11.669	0.22x10 ⁻¹⁵ *
Status Kemoterapi	0.203	1.122	0.262
Status Radioterapi	0.125	0.401	0.689
Status Penggunaan Terapi Lainnya	-0.339	-3.144	0.002*

Berdasarkan Tabel 2 diketahui bahwa usia, frekuensi penggunaan ECCT dan status penggunaan terapi lainnya merupakan variabel yang signifikan. Hal ini dikarenakan ketiga variabel tersebut memiliki *p-value* kurang dari 0,05. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa variabel usia, frekuensi penggunaan ECCT, dan status penggunaan terapi lainnya merupakan variabel yang signifikan atau variabel yang berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien kanker payudara di C-tech Labs Edwar Technology, Tangerang. Nilai estimasi β baru untuk ketiga variabel yang signifikan akan ditampilkan pada Tabel 3 sebagai berikut.

Tabel 3. Estimasi Parameter β Model Cox PH dengan MPL

Variabel	Estimasi	z ²	p-value
Usia	0,009	2,387	0,0017
Frekuensi Penggunaan ECCT	-0,091	-11,750	0.22x10 ⁻¹⁵
Status Penggunaan Terapi Lainnya	-0,298	-2,851	0,0044

Setelah didapatkan beberapa variabel yang signifikan, maka selanjutnya akan dapat dibuat sebuah model Cox *proportional hazard* dengan menggunakan *maximum penalized likelihood* (MPL) sebagai berikut.

$$\hat{h}(t, \mathbf{X}) = \hat{h}_0(t) \exp[0,009 \text{ usia} - 0,091 \text{ Frekuensi Penggunaan ECCT} - 0,298 \text{ Status Penggunaan Terapi Lainnya}]$$

Pada analisis Cox *proportional hazard* MPL dijelaskan bahwa $\hat{h}_0$ adalah nilai estimasi fungsi *baseline hazard*. Namun, nilai ini tidak diketahui secara eksplisit sehingga perlu diestimasi untuk memperoleh fungsi *hazard* individu dan fungsi *survival* secara lengkap, serta memungkinkan perhitungan risiko kematian pasien pada waktu tertentu secara absolut. Estimasi fungsi *baseline hazard* diperoleh dengan mengalikan estimasi parameter θ_u dengan $\psi_u(t)$ sesuai dengan Persamaan (13).

Penelitian ini menggunakan 11 nilai knot (u) dengan jarak antar-knot sebesar 11,25% yang dijelaskan pada secara rinci pada Tabel 4.

Tabel 4. Nilai Knot

Knot Ke-	Waktu <i>Survival</i> Ke-	Knot Ke-	Waktu <i>Survival</i> Ke-
1	181	7	699
2	218	8	990
3	270	9	1646
4	335	10	2047
5	414	11	2449
6	520		

Selanjutnya diketahui bahwa pada penelitian ini fungsi basis $\psi_u(t)$ yang diterapkan menggunakan basis spline *uniform* (B-Spline *uniform*) mengacu pada Persamaan (13).

Nilai basis spline *uniform* (B-Spline *uniform*) ditampilkan pada Tabel 5 berikut ini.

Tabel 5. Nilai Basis Spline *Uniform*

t	$\psi_1(t)$	$\psi_2(t)$	$\psi_3(t)$	$\psi_4(t)$	...	$\psi_{10}(t)$	$\psi_{11}(t)$
181	1	0	0	0	...	0	0
182	1	0	0	0	...	0	0
$\vdots$	1	0	0	0	...	0	0
219	0	1	0	0	...	0	0
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
2850	0	0	0	0	...	0	1

*Waktu *survival* yang ditandai merupakan waktu *survival* pada knot ke- m

Selain mengetahui fungsi basis $\psi_u(t)$ diketahui pula dari perhitungan untuk nilai estimasi parameter θ yang dapat dilihat pada Tabel 6 sebagai berikut.

Tabel 6. Estimasi Parameter θ Model Cox PH dengan MPL

Knot	Estimasi	z^2	p -value	Knot	Estimasi	z^2	p -value
1	0,00234	14,18	$2,2 \times 10^{16}$	7	0,00122	13,483	$2,2 \times 10^{16}$
2	0,00229	14,523	$2,2 \times 10^{16}$	8	0,000919	11,446	$2,2 \times 10^{16}$
3	0,00214	15,717	$2,2 \times 10^{16}$	9	0,000634	10,823	$2,2 \times 10^{16}$
4	0,00195	16,416	$2,2 \times 10^{16}$	10	0,000456	18,317	$2,2 \times 10^{16}$
5	0,00174	15,995	$2,2 \times 10^{16}$	11	0,000415	Inf	$2,2 \times 10^{16}$
6	0,00147	14,858	$2,2 \times 10^{16}$				

Setelah didapatkan nilai $\psi_u(t)$ dan θ_u pada Tabel 5 dan Tabel 6, maka akan diperoleh nilai estimasi atau pendugaan fungsi *baseline hazard* sesuai dengan Persamaan (13). Berikut adalah contoh perhitungan fungsi *baseline hazard* pada beberapa titik waktu *survival*.

a. Pada waktu *survival* ke-181

$$\begin{aligned}\hat{h}_0(181) &= \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(181) \\ &= \theta_1 \psi_1(181) + \theta_2 \psi_2(181) + \dots + \theta_{11} \psi_{11}(181) \\ &= (0,00234 \times 1) + (0,00229 \times 0) + \dots + (0,000415 \times 0) = 0,00234\end{aligned}$$

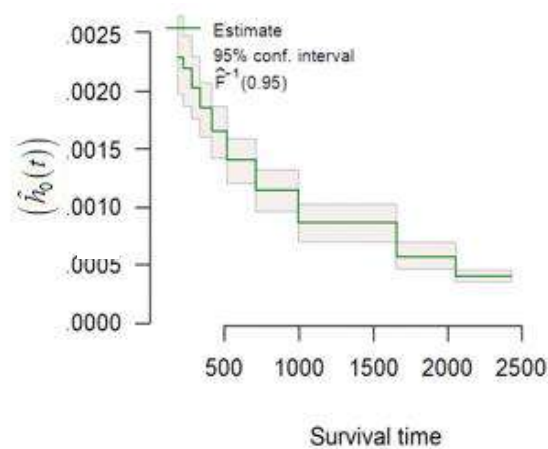
b. Pada waktu *survival* ke-219

$$\begin{aligned}\hat{h}_0(219) &= \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(219) \\ &= \theta_1 \psi_1(219) + \theta_2 \psi_2(219) + \dots + \theta_{11} \psi_{11}(219) \\ &= (0,00234 \times 0) + (0,00229 \times 1) + \dots + (0,000415 \times 0) = 0,00229\end{aligned}$$

c. Pada waktu *survival* ke-2450

$$\begin{aligned}\hat{h}_0(2450) &= \sum_{u=1}^m \theta_u \psi_u(2450) \\ &= \theta_1 \psi_1(2450) + \theta_2 \psi_2(2450) + \dots + \theta_{11} \psi_{11}(2450) \\ &= (0,00234 \times 0) + (0,00229 \times 0) + \dots + (0,000415 \times 1) = 0,000415\end{aligned}$$

Setelah dilakukan perhitungan nilai fungsi *baseline hazard* seperti di atas, berikut ini akan ditampilkan keseluruhan nilai fungsi *baseline hazard* pada model Cox PH dengan MPL dari awal hingga akhir pengamatan berdasarkan *survival time* pasien kanker payudara.



Gambar 2. Kurva Estimasi Fungsi *Baseline Hazard* Cox PH dengan MPL

Berdasarkan Gambar 2 terlihat bahwa sumbu Y ($\hat{h}_0(t)$) menunjukkan nilai fungsi *baseline hazard* pada waktu *survival* tertentu, sedangkan sumbu X menunjukkan waktu *survival* yang merepresentasikan lama waktu hingga terjadinya peristiwa (*event*). Garis hijau pada grafik menunjukkan estimasi fungsi *baseline hazard*, sementara area bayangan merah muda menggambarkan interval kepercayaan 95%. Grafik tersebut memperlihatkan bahwa nilai fungsi *baseline hazard* cenderung menurun seiring bertambahnya waktu *survival*. Hal ini mengindikasikan bahwa risiko dasar terjadinya event, seperti kematian lebih tinggi

pada awal periode *survival* dan secara bertahap menurun seiring berjalannya waktu. Pada awal masa *survival*, terlihat bahwa laju kematian pasien kanker payudara dari hari ke-0 saat memulai terapi ECCT hingga hari ke-500 (± 2 tahun) menurun secara cepat dengan nilai *baseline hazard* mencapai titik tertingginya pada nilai mendekati 0,0025. Setelah melewati sekitar 1000 hari (2 tahun) fungsi *baseline hazard* cenderung stabil pada kisaran nilai yang lebih rendah, yaitu sekitar 0,0005. Selain itu, interval kepercayaan 95% yang relatif sempit pada sebagian besar waktu *survival* menunjukkan bahwa estimasi fungsi *baseline hazard* dalam penelitian ini cukup presisi.

Setelah mendapatkan estimasi fungsi *baseline*, maka selanjutnya akan dihitung nilai *hazard ratio* pada masing-masing variabel yang signifikan. Nilai *hazard ratio* digunakan untuk mengetahui besar dan arah pengaruh masing-masing variabel terhadap risiko kematian pasien kanker payudara yang diperoleh dari *eksponen* estimasi parameter β pada Tabel 7. Berikut adalah tabel hasil nilai *hazard ratio* model Cox *Proportional Hazard* dengan *Maximum Penalized Likelihood*.

Tabel 7. *Hazard Ratio Model Cox PH dengan MPL*

Variabel	Hazard Ratio
Usia	1,009
Frekuensi Penggunaan ECCT	0,913
Status Penggunaan Terapi Lainnya	0,742

Nilai *hazard ratio* menunjukkan bahwa setiap peningkatan usia sebesar satu tahun berkaitan dengan peningkatan risiko kematian pasien kanker payudara sebesar 1,009 kali lipat. Sebaliknya, variabel frekuensi penggunaan ECCT dan status penggunaan terapi tambahan menunjukkan efek protektif terhadap ketahanan hidup pasien. Setiap peningkatan frekuensi penggunaan ECCT berasosiasi dengan penurunan risiko kematian sebesar 8,7% yang diperoleh dari perhitungan $1-0,913$ (perhitungan ini dilakukan karena nilai *hazard ratio* pada variabel frekuensi penggunaan ECCT kurang dari 1). Selain itu, pasien yang melakukan terapi tambahan lainnya memiliki risiko kematian 25,8% lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak melakukan terapi tambahan, yang dihitung dari $1-0,7421$ dengan asumsi variabel lain bersifat konstan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis dapat disimpulkan bahwa variabel usia, frekuensi penggunaan ECCT, dan status penggunaan terapi lain merupakan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker payudara. Diketahui bahwa usia berkontribusi meningkatkan risiko kematian pasien kanker payudara, di mana semakin bertambah usia pasien, semakin tinggi pula risikonya. Begitu pula variabel frekuensi penggunaan ECCT dan status penggunaan terapi lainnya menunjukkan pengaruh protektif, yaitu mampu menurunkan risiko kematian

pasien. Penggunaan ECCT secara rutin dan penggunaan terapi tambahan selain pengobatan utama diketahui dapat membantu memperpanjang ketahanan hidup pasien. Namun demikian, hasil ini masih mungkin dipengaruhi oleh variabel perancu (*confounding*) yang tidak dianalisis dalam penelitian, sehingga interpretasi temuan ini perlu mempertimbangkan kondisi klinis serta karakteristik pasien secara lebih komprehensif.

REFERENSI

- Collett, D. (2003). *Modelling Survival Data in Medical Research (2nd ed)*. CRC Press.
- Cox, D. (1972). Regression Model and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 34, 187-202.
- Cox, D. R., & Snell, E. J. (1968). A General Definition of Residual. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 30(2), 248-265.
- Cox, D. R., & Oakes, D. (2018). Several Types of Failure. *Analysis of Survival Data*, 142–155. <https://doi.org/10.1201/9781315137438-9>.
- Edina, Almira Ivah; Purnami, S. W. P., & Edi, S. (2020). *Estimation of Baseline Hazard Function on Cox Model using Maximum Penalized Likelihood*. 29(7), 3253–3263.
- Edina, A. I., Purnami, S. W., Purhadi, & Sukur, E. (2020). Estimation of Baseline Hazard Function on Cox Model Using Maximum Penalized Likelihood. *International Journal of Advanced Science and Technology*, 19(7)s, 3253-3263.
- International Agency for Research on Cancer. (2021). *Global Cancer Observatory : Cancer Today*. Retrieved from World Health Organization. <https://gco.iarc.fr/today>
- Kalbfleisch, J. D., & Prentice, R. L. (2002). *The Statistical Analysis of Failure Time Data (2nd ed)*. Wiley.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2024). *Deteksi Dini dan Pencegahan kanker Payudara pada Pelayanan Kesehatan*. Retrieved from Modul Pembelajaran Daring pada LMS Kementerian Kesehatan. <https://lms.kemkes.go.id/courses/e8bfc230-f43a-46eb-bcff-a352b9087937>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2025). *Kanker Payudara*. Retrieved from Ayo Sehat. <https://ayosehat.kemkes.go.id/topik-penyakit/neoplasma/kanker-payudara>
- Kleinbaum, & Klein. (2012). Statistics for Biology and Health. In *Media*.
- Ma, J., Heritier, S., & L  , S. N. (2014). On The Maximum Penalized Likelihood Approach for Proportional Hazard Models with Right Censored Survival Data. *Computational Statistics and Data Analysis*, 74, 142–156. <https://doi.org/10.1016/j.csda.2014.01.005>
- Purnami, S. W., Putra, R. S., Edina, A. I., Pertiwi, I. N., Sukur, E., & Soraya, N. (2021). Cox Model Survival Analysis to Evaluate Treatment of Electro-

Capacitive Cancer Therapy (ECCT) for Cancer Patients. *Journal of Physics: Conference Series*, 1863(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1863/1/012036>

Sanusi, W., Alimuddin, A., & Sukmawati, S. (2019). Model Regresi Cox dan Aplikasinya dalam Menganalisis Ketahanan Hidup Pasien Penderita Diabetes Mellitus di Rumah Sakit Bhayangkara Makassar. *Journal of Mathematics, Computations, and Statistics*, 1(1), 62. <https://doi.org/10.35580/jmathcos.v1i1.9180>

Setyaji, Y. (2020). *Efek Terapi Electro-Capacitive Cancer Therapy (ECCT) terhadap Profil Leukosit dan Rasio CD4+/CD8+ Sukarelawan Sehat*. 2020. <http://etd.repository.ugm.ac.id/penelitian/detail/189145>