DAFTAR ISI

Halaman Judul ……..……..... i
Halaman Pengesahan ……... ii
Identitas Dan Uraian Umum ..…… iii
DAFTAR ISI 1
RINGKASAN PROPOSAL 2
BAB 1. PENDAHULUAN 3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA 5
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN 8
BAB 4. JADWAL PENELITIAN 12
BAB 5. RENCANA ANGGARAN BIAYA (RAB) 13
DAFTAR PUSTAKA 14
LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN 16
LAMPIRAN 2. SURAT KESEDIAAN BERKOMITMEN 17

RINGKASAN PROPOSAL

Permasalahan. Peningkatan jumlah kasus kanker payudara yang menjadi penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia menunjukkan kebutuhan mendesak untuk alat bantu diagnostik yang lebih efektif. Histopatologi masih dianggap sebagai standar emas dalam diagnosa kanker payudara, karena memberikan gambaran mikroskopis jaringan yang memungkinkan identifikasi jenis dan tahap kanker secara rinci. Akan tetapi, proses ini bergantung pada kemampuan ahli patologi dan sering kali membutuhkan waktu lama, yang dapat mengakibatkan keterlambatan dalam pengambilan keputusan klinis. Tantangan ini dapat dikurangi dengan penggunaan sistem diagnosis berbantuan komputer atau *computer aided diagnostic* (CAD), yang memanfaatkan kecerdasan buatan dan pembelajaran mesin untuk membantu ahli patologi dalam mengidentifikasi karakteristik kanker pada gambar histopatologi dengan lebih cepat dan akurat. **Tujuan**: Mengembangkan model CAD berbasis pembelajaran mesin untuk mendeteksi kanker payudara melalui analisis histopatologi. **Manfaat**: Manfaat jangka panjang tentunya adalah mengimplementasikan solusi yang dapat digunakan oleh klinik atau rumah sakit untuk diagnosis yang lebih cepat dan akurat, sehingga tatalaksana terhadap pasien kanker payudara dapat dilakukan sesegera mungkin. **Metode**: mengumpulkan data set gambar histopatologis untuk melatih model machine learning (deep learning) untuk segmentasi, klasifikasi, serta prediksi diagnosis kanker payudara jenis Invasive Ductal Carcinoma-NST, selanjutnya dilakukan validasi dan pengujian. Topik penelitian ini selaras dengan road map penelitian ketua peneliti dan Road Map Penelitian Fakultas. **Mitra** untuk pengambilan data adalah Bagian Patologi Anatomik RSUD Tarakan. **Luaran** yg direncanakan berupa artikel publikasi SINTA 2, dan HKI. Penelitian ini juga berpotensi untuk dibuat paten.

Kata Kunci :
Diagnostik, *machine learning*, model diagnostik, histopatologi, kanker payudara

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan kanker yang paling umum ditemukan pada wanita akibat kegagalan pengendalian proliferasi sel epitel duktus serta lobulus jaringan payudara.[1] Pada tahun 2020, terdapat 2,3 juta wanita terdiagnosis kanker payudara dan 685.000 kematian secara global. Hingga akhir tahun 2020, ada 7,8 juta wanita hidup yang didiagnosis menderita kanker payudara dalam 5 tahun terakhir, menjadikannya kanker paling umum di dunia.(2) Kasus baru kanker payudara di Indonesia yang tercatat di GLOBOCAN bahwa pada tahun 2020 terdapat 16,6% yaitu 65.858 kasus dari 396.914 kasus baru kanker sedangkan pada tahun 2018 didapat 58.256 kasus baru sehingga terjadi kenaikan pada kasus kanker payudara dalam 2 tahun belakang.(3)

Peningkatan jumlah kasus kanker payudara yang menjadi penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia menunjukkan kebutuhan mendesak untuk alat bantu diagnostik yang lebih efektif. Histopatologi masih dianggap sebagai standar emas dalam diagnosa kanker payudara, karena memberikan gambaran mikroskopis jaringan yang memungkinkan identifikasi jenis dan tahap kanker secara rinci.[4-6] Akan tetapi, proses ini bergantung pada kemampuan ahli patologi dan sering kali membutuhkan waktu lama, yang dapat mengakibatkan keterlambatan dalam pengambilan keputusan klinis. Tantangan ini dapat dikurangi dengan penggunaan sistem diagnosis berbantuan komputer (CAD), yang memanfaatkan kecerdasan buatan dan pembelajaran mesin untuk membantu ahli patologi dalam mengidentifikasi karakteristik kanker pada gambar histopatologi dengan lebih cepat dan akurat.[4,5]

Penggunaan teknik CAD dalam histopatologi kanker payudara memungkinkan proses otomatisasi dalam deteksi dan penggolongan kanker, mulai dari tahap prapemrosesan, ekstraksi fitur, hingga klasifikasi berdasarkan pola-pola pada jaringan. Teknik pembelajaran mesin dan deep learning dalam CAD telah terbukti meningkatkan keakuratan diagnosis, terutama dalam mendeteksi jenis tumor ganas dan jinak yang sulit dibedakan dengan pengamatan konvensional.[4,6]

Pengembangan perangkat berbantuan komputer untuk mendukung diagnostik histopatologi tumor payudara sangat penting mengingat kompleksitas karakteristik kanker payudara. Menurut World Health Organization (WHO), kanker payudara merupakan kanker paling umum pada wanita di seluruh dunia, dengan prevalensi yang meningkat seiring usia.[7] Selain itu, variasi jenis dan karakteristik histologis kanker payudara, seperti karsinoma invasif tanpa tipe khusus (NST), karsinoma lobular invasif, dan subtipe lain, menambah tantangan dalam diagnosis yang akurat dan tepat waktu.[7]

Dalam praktik klinis, diagnosis histopatologi masih dianggap sebagai standar emas untuk mengidentifikasi jenis dan tahap kanker payudara. Namun, evaluasi manual membutuhkan waktu lama dan rentan terhadap variasi intra dan inter-observer di antara ahli patologi. Penggunaan sistem diagnosis berbantuan komputer (CAD) yang didukung oleh kecerdasan buatan dan pembelajaran mesin tentunya dapat membantu meningkatkan akurasi dan konsistensi dalam interpretasi gambar histopatologi, terutama dalam mendeteksi jenis-jenis kanker dengan fitur morfologi yang sulit.[4,5]

Bantuan komputer sangat bermanfaat dalam proses otomatisasi analisis gambar untuk mengidentifikasi pola jaringan yang relevan, melakukan ekstraksi fitur, serta klasifikasi otomatis jenis dan tingkat keparahan tumor. Pendekatan ini memungkinkan deteksi dini dan diagnosis yang lebih tepat, sehingga

membantu dalam pengambilan keputusan klinis yang lebih cepat dan akurat, terutama untuk kasus-kasus kanker payudara yang lebih kompleks.[6,7]

1.2. Perumusan Masalah

Diagnosis histopatologi masih dianggap sebagai standar emas untuk mengidentifikasi jenis dan tahap kanker payudara. Namun, evaluasi manual membutuhkan waktu lama dan rentan terhadap variasi intra dan inter-observer di antara ahli patologi. Penggunaan sistem diagnosis berbantuan komputer (CAD) yang didukung oleh kecerdasan buatan dan pembelajaran mesin telah beberapa kali dilakukan oleh beberapa penaliti untuk dapat membantu meningkatkan akurasi dan konsistensi dalam interpretasi gambar histopatologi, namun hingga kini penulis belum menemukan publikasi mengenai penelitian serupa di Indonesia hingga menjadi sebuah model diagnostik. Sehingga timbullah pertanyaan penelitian yaitu:

Apakah bisa dibuat suatu model diagnostik dibantu komputer atau computer aided diagnostic (CAD) dari data set gambar histopatologi pasien kanker payudara di Indonesia (khususnya untuk saat ini akan dilaksanakan dalam lingkup rumah sakit), dan bagaimanakah validasinya?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengembangkan model diagnostik histopatologi dibantu komputer berbasis pembelajaran mesin untuk mendeteksi kanker payudara melalui analisis gambar histopatologi dengan luaran dua klasifikasi yaitu kanker payudara ductal infasif dan bukan kanker payudara.
2. Memvalidasi keakuratan dan efektivitas model diagnostik histopatologi dibantu komputer dengan dataset berbeda.

1.4. Batasan Penelitian

Penelitian ini merupakan pengembangan model diagnostic untuk prediksi kanker payudara dari gambar histopatologi oleh CAD berdasarkan prinsip *machine learning (deep learning*) dan validasinya. Hasil penelitian ini adalah langkah awal untuk tujuan jangka panjang yaitu pembuatan suatu aplikasi diagnostic rumah sakit yang dikembangkan oleh tim dosen Universitas Trisakti.

Hasil signifikan yang diharapkan adalah:

- Akurasi $\geq$ 80%, *precision* $\geq$ 80%, *recall* (sensitivitas) $\geq$ 80%, *F1-score* per-kelas $\geq$ 0,75%, AUC ROC $\geq$ 80%.
- Cohen's Kappa $\geq$ 0,6 dibandingkan dengan patolog.
- Tidak terjadi overfitting.
- Telah diujikan ke minimal satu subset test data

1.5. Kaitan Penelitian dengan Road Map Penelitian Pribadi dan Road Map Penelitian Fakultas

Penelitian pribadi ini selaras/sejalan dengan roadmap penelitian fakultas yaitu bidang kedokteran dengan menerapkan pemanfaatan ilmu biomedik dan epidemiologi klinik khususnya untuk kasus onkologi.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1.1 Definisi Kanker Payudara

Kanker payudara adalah kanker yang terbentuk di jaringan payudara biasanya di saluran (tabung yang membawa susu ke puting susu) atau lobulus (kelenjar yang menghasilkan susu). Ini terjadi pada pria dan wanita, meskipun kanker payudara pria jarang terjadi.[7]

2.1.2 Faktor Risiko dan Patogenesis Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang paling sering terjadi pada wanita di seluruh dunia. Faktor risiko utama meliputi genetik, hormonal, lingkungan, dan gaya hidup. Faktor Genetik: Mutasi genetik pada BRCA1 dan BRCA2 merupakan faktor risiko utama. Wanita dengan mutasi BRCA1 memiliki risiko seumur hidup sebesar 55–65% untuk mengembangkan kanker payudara, sementara untuk BRCA2 adalah 45%. Risiko meningkat jika ada riwayat kanker payudara dalam keluarga.[8,9] Riwayat Keluarga: Wanita dengan anggota keluarga tingkat pertama (ibu, saudara perempuan, atau anak perempuan) yang mengidap kanker payudara memiliki risiko hampir dua kali lipat. Jika ada lebih dari dua anggota keluarga yang terkena, risikonya meningkat sekitar tiga kali lipat .[10,11] Faktor hormonal dan reproduksi seperti usia menarke dini, menopause lambat, penggunaan terapi hormon pasca-menopause, dan tidak memiliki anak (nulliparitas) juga meningkatkan risiko.[9,11] Faktor lingkungan dan gaya hidup seperti obesitas, konsumsi alkohol, dan kurang aktivitas fisik berkontribusi pada peningkatan risiko kanker payudara. [9,11]

Perjalanan penyakit kanker payudara diawali dengan tiga hal yaitu perubahan genetik, pengaruh hormonal dan lingkungan. Sekitar 5-10% kanker payudara di dapat karena adanya mutasi gen yang turunkan melalui autosomal dominan. Salah satu mutasi gen yang menjadi predisposisi paling banyak di kasus kanker payudara adalah *Breast cancer 1* (BRCA1) pada lokus kromosom 17q21.3 dan *Breast cancer 2* (BRCA2) pada pita kromosom 13q12-13. Mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 menyebabkan kegagalan dalam mekanisme perbaikan DNA, yang mengakibatkan instabilitas genomik dan meningkatkan risiko tumorigenesis. Selain itu, mutasi pada gen TP53, CHEK2, dan PALB2 juga berkontribusi pada kanker payudara.[9] Kanker payudara terdiri dari berbagai subtipe molekuler, yaitu Luminal A, Luminal B, HER2+, dan basal-like. Heterogenitas ini memengaruhi prognosis dan respons terhadap terapi. Heterogenitas dapat terjadi antar tumor (inter-tumoral) atau dalam satu tumor (intra-tumoral), yang disebabkan oleh perbedaan mikro lingkungan dan evolusi klonal sel kanker.[12] Jalur molekuler seperti HER2, Wnt/β-catenin, dan estrogen receptor (ER) memainkan peran utama dalam perkembangan kanker. Aktivasi jalur ini meningkatkan proliferasi sel kanker, angiogenesis, dan metastasis.[11,13] Sel Punca Kanker: Sel punca kanker payudara diduga berkontribusi terhadap inisiasi tumor, resistensi terhadap terapi, dan kemampuan metastasis. Sel ini mampu mempertahankan heterogenitas tumor melalui regulasi epigenetik dan genetik.[11,13]

2.1.3 Klasifikasi

Kanker payudara dapat bersifat invasif atau non-invasif sesuai dengan hubungannya dengan membran basal. Neoplasma payudara noninvasif secara garis besar dibagi menjadi dua jenis utama, karsinoma lobular in situ (LCIS) dan karsinoma duktal in situ (DCIS). LCIS dianggap sebagai faktor risiko perkembangan kanker payudara. LCIS dikenali dari kesesuaiannya dengan bentuk lobulus normal, dengan asinus yang melebar dan terisi. DCIS secara morfologis lebih heterogen daripada LCIS, dan ahli patologi mengenali empat tipe DCIS: papiler, kribiform, padat, dan komedo. DCIS dikenali sebagai ruang terpisah yang diisi dengan sel-sel ganas, biasanya dengan lapisan sel basal yang dapat dikenali yang terdiri dari sel-sel mioepitel yang mungkin normal. Tipe DCIS papiler dan kribriform umumnya

merupakan lesi tingkat rendah dan mungkin membutuhkan waktu lebih lama untuk berubah menjadi kanker invasif.[14]

Tipe DCIS baik yang solid maupun *comedogenic* umumnya merupakan lesi derajat tinggi. DCIS, jika tidak diobati, dapat bertransformasi menjadi kanker invasif. Kanker payudara invasif dikenali dari infiltrasi sel kanker secara agresif dan tidak teratur menembus membrane basalis ke dalam stroma dalam jumlah yang bervariasi, atau pembentukan lapisan-lapisan sel yang terus menerus dan monoton tanpa memperhatikan bentuk dan fungsi organ kelenjar. Secara umum para ahli patologi membagi kanker payudara invasif menjadi dua tipe histologis yaitu duktal dan lobular.[14]

Karsinoma duktal invasif cenderung tumbuh sebagai massa yang kohesif; benjolan ini tampak sebagai kelainan tersendiri pada mammogram dan sering kali teraba sebagai benjolan yang terisolasi di payudara dengan ukuran yang lebih kecil dibandingkan karsinoma lobular. Karsinoma lobular invasif cenderung menyebar ke payudara dan menyatu dengan jaringan payudara normal yang sama, sehingga kanker ini tersembunyi secara klinis dan sering luput dari deteksi pada mamografi atau pemeriksaan fisik hingga penyakitnya meluas. Kanker duktal invasif, juga dikenal sebagai karsinoma duktal infiltrasi, adalah bentuk kanker payudara yang paling umum menyumbang 50% hingga 70% dari kanker payudara invasif.[14]

Karsinoma lobular invasif menyumbang 10% dari kanker payudara, dan kanker campuran duktal dan lobular semakin banyak. Ketika karsinoma duktal invasif memiliki ciri-ciri yang berbeda, mereka diberi nama sesuai dengan ciri-ciri yang ditampilkannya. Jika sel-sel yang menginfiltrasi membentuk kelenjar-kelenjar kecil yang dilapisi oleh satu baris epitel lunak, sel-sel tersebut disebut karsinoma tubulus infiltrasi. Sel-sel yang menginfiltrasi dapat mengeluarkan sejumlah besar musin dan tampak mengapung di dalam bahan ini. Lesi ini disebut tumor musinosa atau koloid.

Tumor tubular dan musinosa biasanya merupakan lesi tingkat rendah (tingkat I); tumor ini menyumbang sekitar 2% hingga 3% dari karsinoma payudara invasif. Kanker meduler ditandai dengan sel-sel invasif yang aneh dengan ciri-ciri inti bermutu tinggi, banyak mitosis, dan kurangnya komponen in situ. Keganasan membentuk lembaran-lembaran sel hampir secara sinsitium, dikelilingi oleh infiltrasi limfosit mononuklear kecil. Batas tumor mendorong ke sekitar payudara, bukannya menyusup atau menembus stroma. Dalam bentuknya yang murni, kanker meduler hanya menyumbang sekitar 5% dari kanker payudara. [14,15]

2.1.4 **Patogenesis**

Perjalanan penyakit kanker payudara diawali dengan tiga hal yaitu perubahan genetik, pengaruh hormonal dan lingkungan. Sekitar 5-10% kanker payudara di dapat karena adanya mutasi gen yang turunkan melalui autosomal dominan. Salah satu mutasi gen yang menjadi predisposisi paling banyak di kasus kanker payudara adalah *Breast cancer 1* (BRCA1) pada lokus kromosom 17q21.3 dan *Breast cancer 2* (BRCA2) pada pita kromosom 13q12-13.[14] Pertama tama diawal perkembangan kanker payudara Breast tumor-initiating cells (BT-ICs) akan berdiferensiasi dan menghasilkan sejumlah besar sel kanker payudara. Sel kanker tersebut akan terus berproliferasi membentuk koloni tumor yang lebih besar. Ketika koloni tumor ini mencapai ukuran tertentu, mereka akan mencari nutrisi dan oksigen melalui pembuluh darah terdekatnya hingga terbentuklah pembuluh darah baru didalam jaringan tumor tersebut. Proses ini disebut dengan angiogenesis.[14]

Setelah terbentuknya pembuluh baru dan mendapatkan pasokan nutrisinya sendiri sel sel kanker akan terus melakukan pertumbuhan. Hiperplasia seluler sering terjadi dengan pertumbuhan sel atipikal. Sel-sel ini akan terus berkembang menjadi karsinoma dan menyusup ke stroma. Dibutuhkan tujuh tahun untuk kanker berkembang dari sel kecil menjadi benjolan yang cukup besar untuk dikubur (berdiameter sekitar 1 cm). Dalam situasi ini, metastasis kanker payudara sudah dimulai. Pada kanker payudara stadium lanjut, kemungkinan yang besar akan terjadi metastasis dan akhirnya

membuat terbentuknya tumor sekunder di organ yang lain karena pembuluh angiogenik membantu sel untuk bergerak dan bertahan hingga membentuk tumor sekunder di lingkungan yang baru.[15]

2.1.5 Diagnosis

Riwayat klinis ditelusuri untuk menilai risiko kanker dan menetapkan ada atau tidaknya gejala yang mengindikasikan penyakit payudara. Riwayat klinis juga mencakup usia saat menarche, status menopause, kehamilan sebelumnya dan penggunaan oral kontrasepsi atau penggantian hormon pasca-menopause.[14] Riwayat pribadi kanker payudara dan usia saat diagnosis, serta riwayat kanker lain yang diobati radiasi. Selain itu, riwayat keluarga kanker payudara dan/atau kanker ovarium pada kerabat tingkat pertama juga bisa ditemukan. Harus ada riwayat payudara sebelumnya yang signifikan dijelaskan termasuk biopsi payudara sebelumnya. Setelah perkiraan risiko untuk kanker payudara telah ditentukan (lihat di atas), pasien harus dinilai untuk gejala spesifik seperti nyeri payudara, keluar cairan dari puting susu, malaise, nyeri tulang dan penurunan berat badan.[14]

Pada Pemeriksaan fisik harus mencakup visual seperti perubahan puting, asimetri, dan massa yang jelas harus diperhatikan. Kulit harus diperiksa untuk perubahan seperti; dimpling, eritema, peaud' orange (terkait dengan inflamasi lokal pada saluran limfatik lokal). Pemeriksaan fisik pada pasien dalam posisi duduk, berupa palpasi cekungan kelenjar getah bening di cervicals, supraklavikula dan aksila. Ketika palpasi pastikan ukuran, jumlah dan mobilitasnya.[14] Diagnosis patologis harus diperoleh dengan *core needle biopsy* atau biopsi jarum halus (bergantung pada ketersediaan keahlian lokal) dilakukan sebelum prosedur bedah apa pun. Namun, biopsi eksisi lokal dapat dilakukan jika hal ini tidak memungkinkan. Diagnosis patologis akhir harus dibuat sesuai dengan klasifikasi patologis saat ini dengan menganalisis semua jaringan yang diangkat termasuk status kelenjar getah bening aksila (jumlah kelenjar getah bening, infiltrasi kapsuler, dan tingkat kelenjar getah bening yang terkena). Penentuan status reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) adalah wajib, dan penentuan status reseptor HER-2 harus dipertimbangkan.[16]

2.1.6 Perkembangan CAD pada histopatologik

Pengembangan Computer-Aided Diagnosis (CAD) dalam bidang histopatologi telah mengalami kemajuan signifikan secara global, didorong oleh perkembangan teknologi digital dan kecerdasan buatan. Digitalisasi histopatologik dapat dilihat dari transformasi dari slide mikroskop tradisional ke Whole-Slide Imaging (WSI) memungkinkan analisis digital yang lebih efisien. WSI telah menjadi kunci dalam patologi digital modern, memfasilitasi penerapan CAD untuk analisis histopatologi.[17] Penerapan *machine learning* pada teknik deep learning, khususnya Convolutional Neural Networks (CNNs), telah digunakan untuk segmentasi, klasifikasi, dan deteksi pada gambar histopatologi. Pendekatan ini meningkatkan akurasi diagnosis dan konsistensi antar-pengamat.[18]

Penggunaan Model Transformer, yang awalnya dikembangkan untuk pemrosesan bahasa alami, kini diterapkan dalam analisis gambar histopatologi. Kemampuan dalam menangkap informasi kontekstual jarak jauh membantu dalam tugas segmentasi dan klasifikasi yang kompleks.[19] Dataset seperti The Cancer Genome Atlas (TCGA) dan BreaKHis menyediakan data histopatologi yang beranotasi, mendukung pengembangan dan validasi model CAD. Akses ke dataset ini mempercepat penelitian dan inovasi di bidang ini.[17] Meskipun kemajuan signifikan telah dicapai, tantangan seperti standar data, interoperabilitas sistem, dan validasi klinis masih perlu diatasi. Kolaborasi antara peneliti, klinisi, dan industri sangat penting untuk mengintegrasikan CAD secara efektif dalam praktik klinis.[18] Secara keseluruhan, pengembangan CAD dalam histopatologi menunjukkan potensi besar untuk meningkatkan diagnosis dan perawatan pasien, dengan penelitian dan implementasi yang terus berkembang di seluruh dunia.

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan pada periode November 2024 sampai Juni 2025. Pengambilan data sampel penelitian dilakukan di RSUD Tarakan. Untuk pembuatan model *machine learning* akan dilakukan di Big Data Center IMERI. Data yang diambil adalah data sekunder dari rekam medis berupa keterangan ekspertise Patologi Anatomik serta fotomikroskopik dari sediaan histopatologi tumor payudara untuk jenis Karsinoma Duktal Invasif-NST dalam pulasan HE.

3.2. Metode Penelitian

Sampel

Populasi:

Pasien dengan diagosis histopatologi berupa Invasive Ductal Carcinoma-NST dengan berbagai stadium.

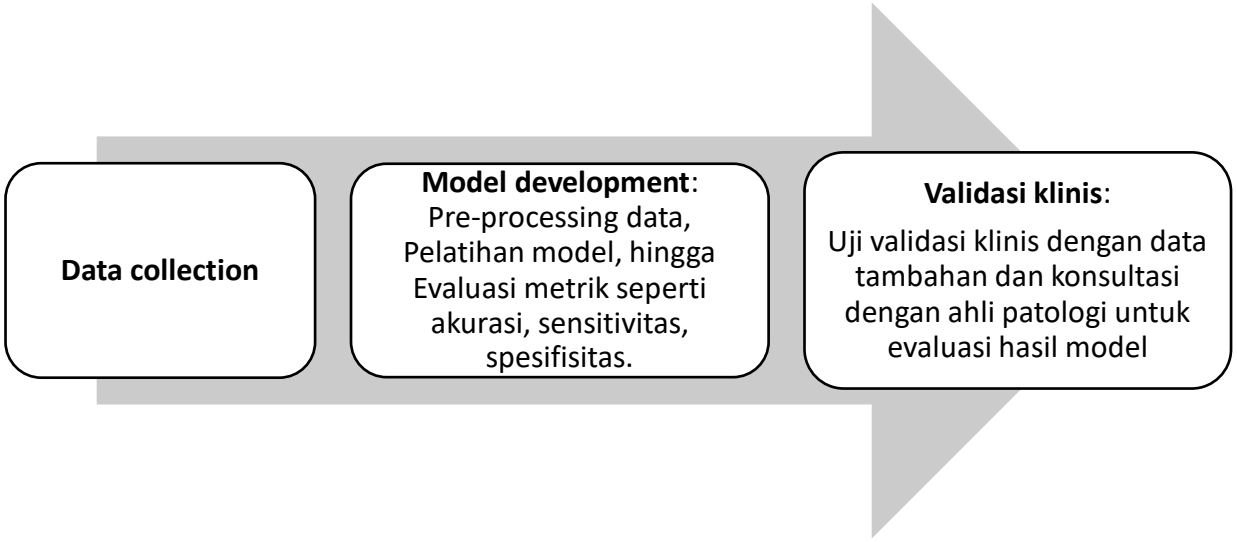
Kriteria Inklusi:

1. Pasien Invasive Ductal Carcinoma-NST dengan berbagai stadium.
2. Data rekam medis pasien lengkap meliputi gambar slide histopatologi serta hasil diagnosis ekspertis secara manual oleh patolog.

Kriteria eksklusi:

1. Preparat/slide histopatologis tidak layak atau rusak.

Alur kerja tergambar dalam diagram sebagai berikut:



I. Data collection:

- Mengumpulkan slide preparat histopatologi Invasive Ductal Carcinoma-NST dengan berbagai stadium dari RS.
- Mengumpulkan foto mikroskopik menggunakan Optilab Advance Lite dengan software Optilab Viewer 4 dengan hasil resolusi foto 1920x1080 (Full HD) dan dapat dihubungkan ke berbagai mikroskop binokuler yang tersedia yaitu Olympus CX21, CX22, Cx23.

- Foto disimpan dalam penyimpan drive supaya tidak mengurangi/menurunkan pixelnya saat akan digunakan untuk pengembangan model.

II. Model development:

- Pengembangan model dilakukan dan dimonitoring oleh expert dalam bidang machine learning (AI) khususnya untuk deep learning untuk pembuatan model dengan data gambar/*image*.
- Menggunakan Deep Learning Models khususnya convolutional neural networks (CNNs) yang lebih sesuai untuk pengembangan machine learning dengan data gambar/image.
- Training: data akan terbagi menjadi tiga yaitu data training, validasi, dan data test sehingga model dapat dilatih dan diuji. Disinilah menentukan algoritme optimasi dan memerlukan waktu yang lamanya bervariasi tergantung ukuran data set dan kompleksitas model, serta perlu platform cloud untuk penyimpanan data besar. Penyimpanan data besar akan disewakan cloud dari IMERI idealab.
- Labelling data diperlukan untuk mengenali bagian-bagian tertentu dari gambaran histopatologik dan dilakukan dengan bantuan dokter spesialis patologi anatomik untuk setiap gambar.
- Augmentasi data dilakukan dengan berbagai metode seperti *rotation*, *flipping*, *zooming*, dan *colour jittering* untuk mendapatkan data yang *robust*.
- Evaluasi metrik untuk akurasi meliputi sensitivitas model, spesifisitas model, dan akurasi/presisi. Jumlah data untuk pengembangan model membutuhkan data besar ratusan hingga ribuan gambar, makin besar/banyak data terinput makin baik hingga mendapatkan metrics akurasi yang baik.
- Data image akan menggabungkan data rumah sakit serta free data set yang ada seperti BreakHis dan lainnya yang memenuhi kriteria image yang dapat digunakan pada pengembangan model ini.

III. Validasi klinis

- Validasi klinis dengan menggunakan dataset lain yang diambil dari subjek yang tidak terlibat dalam pengembangan model dan diuji untuk performa diagnostik yang sama. Subyek dapat diambil dari RS selain RS Tarakan, baik RS di area Jakarta maupun luar seperti dari bagian Patologi Anatomik FKKMK UGM.
- Untuk validasi klinis maka perlu Sampel Positif dan Negatif, dengan perincian:
  - Kasus Positif Invasive Ductal Carcinoma-NST (IDC-NST): Sampel positif diambil dari pasien dengan hasil diagnosis manual positif oleh patolog, untuk menguji sensitifitas.
  - Kasus Negatif (Selain IDC-NST): Sampel negatif diambil dari pasien yang hasil biopsi manualnya menunjukkan jaringan normal atau lesi selain IDC-NST, untuk menguji spesifisitas.
- Proporsi sampel harus seimbang antara kasus positif dan negatif, namun apabila tidak memungkinkan misal karena jumlah kasus lesi jinak tidak sebanyak lesi ganas, maka dapat dilakukan *oversampling* pada kasus kanker untuk memastikan alat diagnostik diuji pada cukup banyak kasus kanker.

- Representasi Variasi Kasus: untuk menguji generalisasi model alat diagnostik berbantuan komputer, penting untuk memastikan bahwa sampel mencakup:
  - Stadium kanker yang bervariasi (stadium awal hingga lanjut).
  - Usia pasien yang beragam untuk melihat apakah performa alat terpengaruh oleh faktor usia.

Perhitungan sampel untuk validasi klinis:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{E^2}$$

Z : 1,96 (tingkat kepercayaan 95%)
p : 0,17 (Globocan. 2020)
E : margin of error

Perhitungannya adalah sbb:

$$n = \frac{(1{,}96)^2 \times 0{,}17 \times (1-0{,}17)}{0{,}05^2}$$

$$= \frac{3{,}8416 \times 0{,}17 \times 0{,}83}{0{,}0025}$$

$$= 0{,}5422976/0{,}0025 = 217$$

Jumlah sampel minimum yang diperlukan untuk validasi klinis adalah 217 sampel.

3.3. Metode Analisis

Analisis Uji Diagnostik

1. Sensitifitas= TP/(TP+FN)
2. Spesifisitas= TN/(TN+FP)
3. Nilai prediksi positif (NPP)
4. Nilai prediksi negatif (NPN)

TP = true positive, yaitu hasil tes positif pada yang terdiagnosis kanker dengan golden diagnostik.

FN = false negative, yaitu hasil tes negatif pada yang terdiagnosis kanker dengan golden diagnostik.

TN = true negative, yaitu hasil tes negatif pada yang terdiagnosis tidak kanker dengan golden diagnostik.

FP= false positive, yaitu hasil tes positif pada yang terdiagnosis tidak kanker dengan golden diagnostik.

Gold standar diagnostik: diagnostik histopatologi manual oleh patolog konsultan senior.

Kriteria Positif: hasil alat diagnostik berbantuan komputer yang mengidentifikasi adanya jaringan kanker sesuai dengan gold standar diagnostik.

Kriteria Negatif: hasil alat diagnostik berbantuan komputer yang tidak mendeteksi kanker pada jaringan yang memang bukan kanker payudara, sesuai dengan gold standar diagnostik.

3.4. Indikator Capaian Penelitian

ASPEK		CHECKLIST
SKALA UNGGULAN	Skala Internasioal	
	Skala Nasional	V
	Skala Lokal	
TOPIK/TEMA RISET	Top Down	V
	Semi Top Down	
	Bottom Up	
SKEMA PENDANAAN	Block Grant	
	Kompetitif	
PELAKSANA RISET	Pusat Penelitian	
	Individu	
	Riset Group	V
SUMBER DANA	Dana Desentralisasi	
	DP2M (30%)	
	Mandiri PT	V
	Kerjasama Luar negeri	
	Sumber Lain-lain	
KEY PERFORMANCE INDICATOR	Jurnal	
	HKI	
	Teknologi Tepat Guna	
	S3	
	Seminar	V
	Publikasi Internasional	
	Buku Ajar	
	Lain_lain (BUNGA RAMPAI)	
MANAGEMEN PENGELOLAAN	LEMLIT	
	Fakultas	V
	Pusat Penelitian/Studi/Pengkajian	
BUKU PANDUAN	Buku Panduan Penelitian Usakti	V
	Buku Panduan Skim DP2M	
ALOKASI DANA DESENTRALISASI	0-50%	V
	50-75%	
	75-100%	

BAB 4. JADWAL PENELITIAN

No	Kegiatan	2024			2025						
		Okt	Nov	Des	Jan	Feb	Maret	April	Mei	Juni	Juli
1	Persiapan										
2	Data collection.										
3	Model development										
4	Validasi klinis										
5	Pembahasan hasil.										
6	Penyusunan manuskrip untuk publikasi.										
7	Pembuatan poster ilmiah untuk HKI.										
8	Penyusunan laporan lengkap.										

BAB 5. RENCANA ANGGARAN BIAYA (RAB)

No	Komponen	Total
I.	**Biaya Langsung**	
A	Tenaga Ahli dan Tenaga Penunjang	7.000.000
B.1	Biaya bahan habis, peralatan, sewa peralatan	89.112.000
B.2	Perjalanan dan transport lokal	2.800.000
	Sub Total	98.912.000
II.	**Biaya Tidak Langsung**	
A	Laporan, Seminar, dan Publikasi	0
B	Forum Group Disscusion	0
	Sub Total	0
	TOTAL	**98.912.000**

DAFTAR PUSTAKA

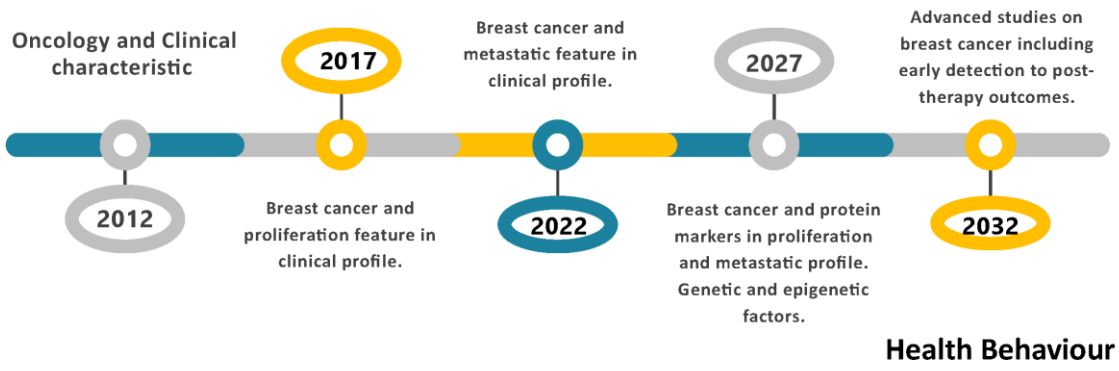
1. Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/
2. Arnold, M., Morgan, E., Rumgay, H., Mafra, A., Singh, D., Laversanne, M., Vignat, J., Gralow, J. R., Cardoso, F., Siesling, S., & Soerjomataram, I. (2022). Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, *66*, 15–23. https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010
3. Globocan. Cancer incident in indonesia. Int agency res cancer [internet]. 2020;858:1–2. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf
4. Liew, X. Y., Hameed, N., & Clos, J. (2021). A Review of Computer-Aided Expert Systems for Breast Cancer Diagnosis. *Cancers*, *13*(11), 2764. https://doi.org/10.3390/cancers13112764
5. He, L., Long, L. R., Antani, S., & Thoma, G. R. (2012). Histology image analysis for carcinoma detection and grading. *Computer methods and programs in biomedicine*, *107*(3), 538-556. doi:10.1016/j.cmpb.2011.12.007
6. Saxena, S., & Gyanchandani, M. (2020). Machine Learning Methods for Computer-Aided Breast Cancer Diagnosis Using Histopathology: A Narrative Review. *Journal of medical imaging and radiation sciences*, *51*(1), 182–193. https://doi.org/10.1016/j.jmir.2019.11.001
7. Lakhani, S. R., Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Tan, P. H., & van de Vijver, M. J. (Eds.). (2012). *Introduction and general features*. In *WHO Classification of Tumours of the Breast* (4th ed., pp. 13-20). Lyon: International Agency for Research on Cancer.
8. Doren, A., Vecchiola, A., Aguirre, B., & Villaseca, P. (2018). Gynecological-endocrinological aspects in women carriers of BRCA1/2 gene mutations. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, *21*(6), 529–535. https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1514006
9. Loizzi, V., Dellino, M., Cerbone, M., Arezzo, F., Cazzato, G., Damiani, G. R., Pinto, V., Silvestris, E., Kardhashi, A., Cicinelli, E., Cascardi, E., & Cormio, G. (2023). The Role of Hormonal Replacement Therapy in BRCA Mutated Patients: Lights and Shadows. *International journal of molecular sciences*, *24*(1), 764. https://doi.org/10.3390/ijms24010764
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2001). Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet (London, England)*, *358*(9291), 1389–1399. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06524-2
11. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, Ji X, Liu W, Huang B, Luo W, Liu B, Lei Y, Du S, Vuppalapati A, Luu HH, Haydon RC, He TC, Ren G. (2018). Breast cancer development and progression: risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis, *Genes & Diseases*. doi: 10.1016/j.gendis.2018.05.001
12. Roulot, A., Héquet, D., Guinebretière, J. M., Vincent-Salomon, A., Lerebours, F., Dubot, C., & Rouzier, R. (2016). Tumoral heterogeneity of breast cancer. Hétérogénéité tumorale des cancers du sein. *Annales de biologie clinique*, *74*(6), 653–660. https://doi.org/10.1684/abc.2016.1192
13. Prat, A., Pineda, E., Adamo, B., Galván, P., Fernández, A., Gaba, L., Díez, M., Viladot, M., Arance, A., & Muñoz, M. (2015). Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, *24 Suppl 2*, S26–S35. https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.008

14. Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/
15. Kitamura M, Nakayama T, Mukaisho KI, Mori T, Umeda T, Moritani S, Kushima R, Tani M, Sugihara H. (2019). Progression Potential of Ductal Carcinoma in situ Assessed by Genomic Copy Number Profiling. *Pathobiology*. 86(2-3):92-101.
16. Sopik, V., & Narod, S. A. (2018). The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, *170*(3), 647–656. https://doi.org/10.1007/s10549-018-4796-9
17. Li, X., Li, C., Rahaman, M.M. *et al.* (2022). A comprehensive review of computer-aided whole-slide image analysis: from datasets to feature extraction, segmentation, classification and detection approaches. *Artif Intell Rev* **55**, 4809–4878. https://doi.org/10.1007/s10462-021-10121-0
18. Wu, Y., Cheng, M., Huang, S., Pei, Z., Zuo, Y., Liu, J., Yang, K., Zhu, Q., Zhang, J., Hong, H., Zhang, D., Huang, K., Cheng, L., & Shao, W. (2022). Recent Advances of Deep Learning for Computational Histopathology: Principles and Applications. *Cancers*, *14*(5), 1199. https://doi.org/10.3390/cancers14051199
19. Atabansi, C.C., Nie, J., Liu, H. *et al.* (2023). A survey of Transformer applications for histopathological image analysis: New developments and future directions. *BioMed Eng OnLine* **22**, 96. https://doi.org/10.1186/s12938-023-01157-0

…

LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN

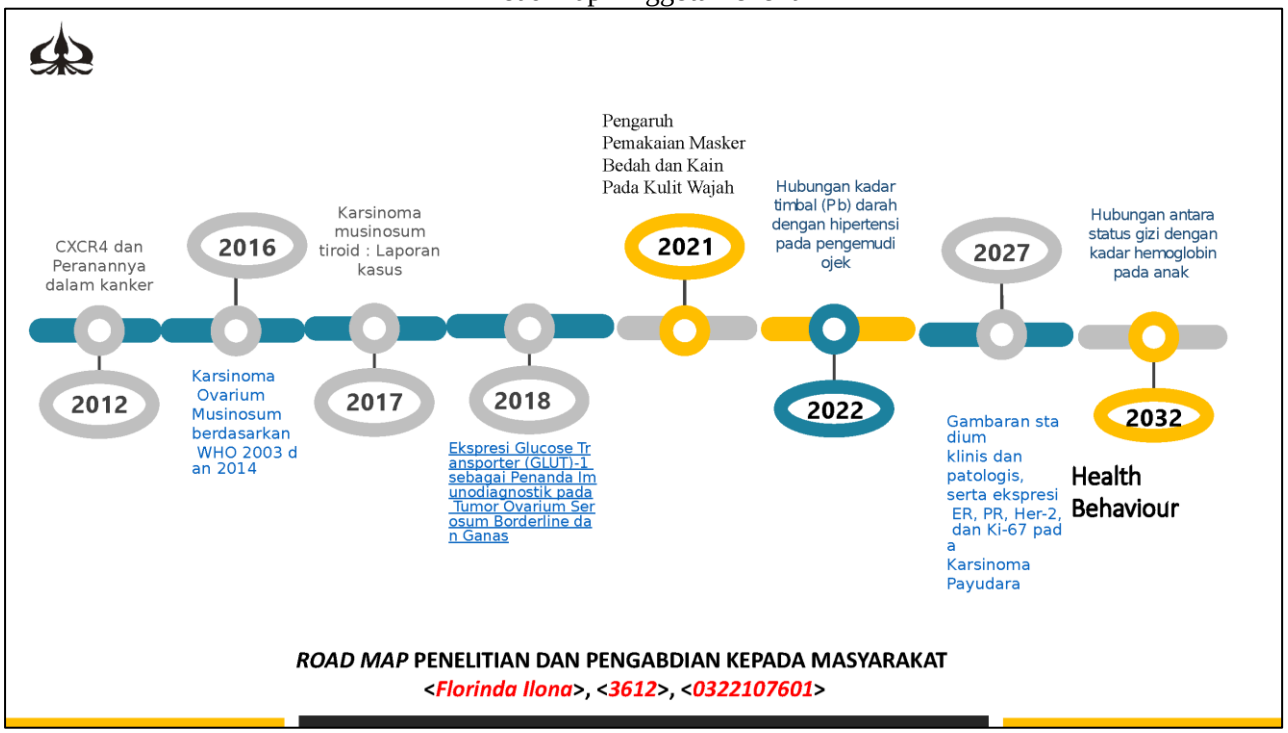
Road map Ketua Peneliti



PETA JALAN PENELITIAN

<dr. Dyah Ayu Woro Setyaningrum, M.Biomed.>, <3507/USAKTI>, <0331057607>

Road map Anggota Peneliti



***ROAD MAP* PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT**

<*Florinda Ilona*>, <*3612*>, <*0322107601*>

LAMPIRAN 2. SURAT KESEDIAAN BERKOMITMEN

SURAT PERNYATAAN BERKOMITMEN
PELAKSANAAN PENELITIAN TH. AKAD. 2024/2025

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama	: dr. Dyah Ayu Woro Setyaningrum, M.Biomed.
NIK/NIDN/NIDK	: 3507 / 0331057607
Judul Penelitian	: Pengembangan Model Diagnostik Histopatologi Dibantu Komputer untuk Tumor Payudara
No. rekening BNI	: 0214096472

Menyatakan

Bersedia/Berkomitmen

untuk menyusun dan menyerahkan Laporan Kegiatan Penelitian dengan Luaran sebagai berikut:

1. Artikel Ilmiah - Nasional Terakreditasi Sinta 2
2. Hak Kekayaan Intelektual - Hak Cipta
3. Bahan Ajar - Materi Paparan Format Powerpoint

Demikian, pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya dengan penuh tanggung jawab.

Jakarta, 22 November 2024

Mengetahui Ketua DRPM Fakultas	Yang menyatakan Ketua Peneliti
(Dr. dr. Verawati Sudarma, M.Gizi, Sp.GK)	(dr. Dyah Ayu Woro Setyaningrum, M.Biomed.)