

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker tiroid merupakan salah satu kanker endokrin yang paling umum ditemukan. Berdasarkan data dari Global Cancer Observatory, jumlah kasus baru kanker tiroid di Indonesia menempati peringkat ke-10 pada tahun 2022 [1]. Kanker tiroid timbul dari pertumbuhan abnormal sel epitel tiroid, yang disebut sel folikuler. Pertumbuhan ini dipicu oleh mutasi genetik yang menyebabkan sel kehilangan kemampuan regulasi normalnya, sehingga berkembang menjadi tumor secara tidak terkendali. Secara umum, kanker tiroid memiliki prognosis yang baik dan tingkat kesembuhan yang tinggi, terutama bila terdeteksi pada tahap awal. Namun penyakit ini tetap menjadi perhatian penting di bidang medis karena dapat mengganggu fungsi hormonal tubuh dan berpotensi menyebar ke jaringan atau organ lain jika tidak ditangani secara tepat waktu [2].

Kanker tiroid terbagi menjadi beberapa tipe dengan karakteristik biologis yang berbeda, di mana *Papillary Thyroid Carcinoma* (PTC) menjadi jenis yang paling dominan, mencakup 70% hingga 80% dari seluruh kasus kanker tiroid [3]. Secara morfologis, PTC memiliki beragam varian dengan implikasi klinis yang berbeda, salah satunya adalah *Tall Cell Variant* (TCV). TCV pertama kali diperkenalkan oleh Hawk dan Hazard pada tahun 1976, yang mendeskripsikannya sebagai varian dengan prognosis yang lebih buruk [4]. Varian ini dikenal memiliki perilaku yang jauh lebih agresif dibandingkan PTC klasik, ditandai dengan risiko *recurrence* yang lebih tinggi dan kecenderungan untuk metastasis. TCV juga menunjukkan potensi resistensi terhadap terapi radioiodin yang merupakan metode penting untuk menghancurkan sisa-sisa sel kanker setelah operasi.

Secara histologis, TCV didefinisikan oleh keberadaan sel dalam tumor yang tingginya jauh melebihi lebarnya, dengan persentase *cutoff* minimal 30%

dari keseluruhan populasi sel tumor. Seiring perkembangan ilmu patologi, kriteria diagnostik untuk mendefinisikan TCV telah mengalami beberapa penyesuaian. Awalnya, Hawk dan Hazard mendefinisikan ukuran *tall cell* dengan rasio tinggi terhadap lebar sekitar 2:1, dan harus mendominasi sebagian besar volume tumor [4]. Pada tahun 2004, World Health Organization (WHO) merevisi kriteria tersebut dengan menetapkan bahwa *tall cell* harus memiliki tinggi minimal tiga kali lebarnya sebagai batas diagnostik [5]. Revisi berikutnya pada tahun 2017 memperluas kisaran rasio menjadi 2:1 hingga 3:1, serta memperkenalkan *cutoff* proporsi *tall cell* minimal 30% dari seluruh tumor untuk menegakkan diagnosis TCV [6]. Terakhir, WHO 2022 kembali mempertegas kriteria tersebut dengan menetapkan rasio tinggi terhadap lebar sebesar 3:1 [7]. Selain kriteria rasio sel, penentuan persentase *cutoff* proporsi *tall cell* masih menjadi topik perdebatan. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa proporsi *tall cell* serendah 10% sudah dapat berhubungan dengan outcome klinis yang buruk [8], sementara studi lain melaporkan bahwa *cutoff* yang lebih tinggi seperti 30%, 50%, bahkan hingga 70% diperlukan untuk mengidentifikasi risiko klinis yang signifikan [9].

Proses diagnosis TCV diawali dengan pemeriksaan sampel jaringan tiroid yang diperoleh dari hasil biopsi atau biasanya disebut histopatologi. Pemeriksaan dilakukan melalui teknologi *Whole Slide Image* (WSI), yang memungkinkan sampel jaringan dipindai menjadi citra digital beresolusi tinggi. Melalui WSI, dokter spesialis patologi anatomi akan meneliti morfologi sel untuk melihat rasio dimensi tinggi terhadap lebar yang memenuhi kriteria *tall cell*. Setelah morfologi sel teridentifikasi, dilanjut dengan perhitungan persentase penyebaran sel tersebut di dalam tumor. Diagnosis TCV baru dapat ditegakkan apabila proporsi sel yang memenuhi kriteria mencapai *cutoff* minimal 30% dari total populasi sel tumor [7].

Berdasarkan diskusi penulis dengan dokter spesialis patologi anatomi, dibahas keinginan untuk meninjau ulang relevansi kriteria diagnostik WHO saat ini terhadap *outcome* agresivitas pasien. Dokter tersebut berencana

melakukan analisis korelasi untuk melihat apakah pasien yang memenuhi kriteria WHO benar-benar memiliki prognosis yang lebih buruk. Namun, dijelaskan bahwa metode penilaian TCV saat ini memiliki keterbatasan dimana penilaian rasio dimensi sel dan perhitungan persentase proporsi sel masih bersifat subjektif serta sangat bergantung pada estimasi visual. Kondisi ini menyebabkan *inter-observer* maupun *intra-observer variability* [10]. *Inter-observer variability* merujuk pada ketidaksesuaian diagnosis antara satu patolog dengan patolog lainnya pada sampel yang sama, sedangkan *intra-observer variability* adalah inkonsistensi penilaian oleh patolog yang sama saat memeriksa ulang kasus yang sama di waktu berbeda. Keterbatasan ini menyebabkan data yang nantinya akan dipakai untuk kebutuhan analisis korelasi menjadi kurang akurat. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan sistem yang mampu melakukan proses diagnosis TCV secara objektif.

Teknologi kecerdasan buatan (AI) telah terbukti memiliki performa yang baik dalam berbagai tugas di bidang medis [11, 12]. Sistem yang perlu dikembangkan terdiri dari tiga tahap dan akan menggunakan *cascaded workflow*, di mana *output* dari satu tahap akan menjadi *input* bagi tahapan selanjutnya. Proses diawali dengan pengembangan model *semantic segmentation* untuk memisahkan area tumor dari jaringan non-tumor secara otomatis. *Output* luas area segmentasi dari tahap ini akan menjadi pembagi dalam perhitungan persentase *tall cell* di tahap akhir. Area tumor yang telah teridentifikasi kemudian berfungsi sebagai *input* bagi tahap *Feature Extraction*, sehingga analisis lanjutan dapat dibatasi secara spesifik pada *Region of Interest* (ROI) yang relevan. Pada tahap ini, algoritma *nuclei segmentation* dan aproksimasi batas sel diterapkan untuk menghitung rasio dimensi tinggi terhadap lebar secara matematis. Data dari seluruh sel selanjutnya diproses pada tahap *aggregation*, di mana persentase *tall cell* dihitung dengan membagi total area sel yang memenuhi kriteria (*numerator*) dengan total area tumor (*denominator*). Hasil ini yang nantinya akan diambil untuk keperluan analisis korelasi terhadap *outcome* klinis pasien yang direncanakan oleh dokter spesialis.

Meskipun identifikasi tumor secara kualitatif dapat dilakukan oleh dokter spesialis, saat ini belum terdapat cara untuk mengkuantifikasi luas areanya secara presisi. Mengingat parameter ini diperlukan untuk perhitungan persentase TCV, fokus utama penelitian ini adalah mengembangkan model yang mampu mensegmentasi area tumor secara otomatis pada citra histopatologi tiroid menggunakan metode *deep learning*. Penelitian yang dikembangkan oleh Stenman et al. membahas pendekatan *deep learning* untuk mendeteksi TCV pada kanker tiroid. Algoritma yang dikembangkan dimulai dari segmentasi jaringan tumor, kemudian dilanjutkan dengan deteksi dan kuantifikasi proporsi *tall cell* pada area tumor tersebut. Namun, algoritma tersebut dikembangkan menggunakan platform Aiforia yang bersifat *proprietary*, sehingga detail arsitektur model yang digunakan tidak dipublikasikan secara terbuka dan menjadi batasan dalam reproduktifitas penelitian tersebut [11].

Untuk mengatasi keterbatasan aksesibilitas model *proprietary*, dapat diterapkan pendekatan menggunakan arsitektur *open-source* modern seperti *Transformer*. Penelitian yang dilakukan oleh Li et al. menerapkan arsitektur SegFormer untuk melakukan segmentasi tumor secara presisi pada citra histopatologi hati berbasis WSI [12]. Dalam studi tersebut, citra WSI beresolusi gigapiksel diproses menggunakan pendekatan berbasis *patch* dengan dimensi 512x512 piksel, yang terbukti mampu menghasilkan akurasi segmentasi yang lebih tinggi dibandingkan arsitektur konvensional lainnya. Keunggulan arsitektur SegFormer dipertegas dalam penelitian Xie et al., yang memperkenalkan desain *encoder* berbasis *Mix-Transformer* (MiT) dan *decoder* ringan. Struktur ini memungkinkan model menangkap konteks global dari citra medis tanpa beban komputasi yang berlebihan [13].

Selain pemilihan arsitektur, tantangan lain dalam pengembangan model adalah kualitas data yang sangat bergantung pada subjektivitas ahli patologi. Penelitian oleh Müller et al. menyoroti bahwa label *ground truth* dari anotasi manual sering kali mengandung ketidakpastian dan tidak selalu *pixel-perfect*.

Untuk mengatasi hal ini, teknik regularisasi *label smoothing* dipakai guna mengurangi *overconfidence* model selama proses pelatihan. Penerapan teknik ini memungkinkan model untuk melakukan generalisasi yang lebih baik dan tidak terlalu terpaku pada batas anotasi yang mungkin subjektif [14].

Penelitian ini mengusulkan penerapan arsitektur SegFormer, yang dipilih karena keunggulannya dalam menangkap konteks global citra melalui mekanisme *self-attention*, namun tetap efisien secara komputasi. Pemrosesan data akan dilakukan pada *patch level*, mengingat karakteristik citra WSI yang beresolusi gigapiksel. Untuk memitigasi dampak dari subjektifitas dan ketidakpastian pada anotasi manual, teknik *label smoothing* akan diintegrasikan ke dalam proses pelatihan guna mencegah *overconfidence* model. Kinerja sistem akhirnya akan dievaluasi menggunakan metrik *Dice Score*, *Intersection over Union* (IoU), *precision*, dan *recall* untuk mengukur performa model dalam mensegmentasi area tumor.

1.2 Pertanyaan Penelitian

- 1.2.1 Bagaimana performa model *Deep Learning* berbasis arsitektur SegFormer dalam melakukan segmentasi area tumor pada citra histopatologi tiroid?

1.3 Batasan Penelitian

- 1.3.1 Data yang digunakan terbatas pada citra histopatologi digital atau WSI dengan pewarnaan *Hematoxylin dan Eosin* (H&E).
- 1.3.2 Penelitian ini tidak mencakup pengukuran dimensi sel atau perhitungan persentase *tall cell*, melainkan hanya berfokus pada segmentasi semantik untuk memisahkan area tumor dari jaringan non-tumor.
- 1.3.3 Proses komputasi dilakukan pada tingkat *patch-level* dikarenakan ukuran data WSI yang sangat besar.

1.3.4 Penelitian ini berfokus pada pengembangan teknis algoritma segmentasi dan tidak mencakup uji klinis terhadap pasien atau integrasi langsung ke dalam lingkungan rumah sakit.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Mengembangkan sistem yang mampu mensegmentasi area tumor pada citra histopatologi tiroid.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Menjadi landasan awal bagi penelitian selanjutnya yang bertujuan untuk melakukan analisis lebih mendalam seperti pengukuran dimensi sel atau perhitungan persentase *tall cell* secara otomatis.

1.6 Sistematika Penulisan

1.6.1 Bab 1 Pendahuluan

Pada bab ini akan membahas tentang latar belakang, pertanyaan penelitian, batasan penelitian, tujuan penelitian, dan manfaat penelitian dari penelitian yang akan dilakukan oleh penulis.

1.6.2 Bab 2 Tinjauan Pustaka

Pada bab ini akan membahas tentang penulis melakukan pencarian dan mempelajari penelitian terdahulu serta teori pada penelitian yang akan digunakan guna untuk referensi penelitian dan perbaikan untuk mengoptimalkan sistem yang akan dibuat oleh penulis.

1.6.3 Bab 3 Metode Penelitian

Pada bab ini akan membahas tentang penulis melakukan perancangan umum dari keseluruhan sistem yang akan dibuat oleh penulis.

1.6.4 Bab 4 Implementasi dan Pengujian Sistem

Pada bab ini akan membahas tentang penulis melakukan implementasi dan pengujian berupa hasil penelitian dan analisa metrik evaluasi pada sistem yang dibangun. Berisi juga tentang kendala dan

solusi terhadap masalah saat proses implementasi yang dilakukan oleh penulis.

1.6.5 Bab 5 Simpulan dan Saran

Pada bab ini akan membahas tentang kesimpulan pengujian serta saran terhadap penelitian terkait selanjutnya berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh penulis



UMN
UNIVERSITAS
MULTIMEDIA
NUSANTARA