



Deep Learning untuk Deteksi dan Segmentasi Kanker Payudara: A Systematic Literature Review menggunakan PRISMA

Nindiya Ika Nugraha Hartoyo¹, Agus Subhan Akbar^{2*}, Alzena Dona Sabilla³

¹ Sistem Informasi, Universitas Islam Nahdlatul Ulama Jepara
Jl. Taman Siswa, Pekeng, Kecamatan Tahunan, Kabupaten Jepara, Jawa Tengah, Indonesia
nindiyaika@gmail.com

² Sistem Informasi, Universitas Islam Nahdlatul Ulama Jepara
Jl. Taman Siswa, Pekeng, Kecamatan Tahunan, Kabupaten Jepara, Jawa Tengah, Indonesia
agussa@unisnu.ac.id

³ Sistem Informasi, Universitas Islam Nahdlatul Ulama Jepara
Jl. Taman Siswa, Pekeng, Kecamatan Tahunan, Kabupaten Jepara, Jawa Tengah, Indonesia
alzena.dona@unisnu.ac.id

* Corresponding Author

Abstrak:

Kanker payudara adalah pertumbuhan sel abnormal yang menyebar dengan cepat ke sel lain dan berpotensi mencapai kegagalan suatu organ untuk berfungsi normal. Kehadiran sel abnormal ini seringkali menandakan kondisi serius yang memerlukan perhatian medis. Deteksi dini sangat penting untuk pengobatan yang efektif dan mencegah perkembangan penyakit. Perkembangan teknologi AI, khususnya deep learning telah banyak diterapkan dalam analisis citra medis seperti mammografi, USG, dan MRI untuk deteksi serta segmentasi kanker payudara. Deep learning terbukti memiliki kapabilitas tinggi dalam mengenali pola serta memproses data citra medis secara efektif. Penelitian ini bertujuan menyusun tinjauan pustaka sistematis terkait implementasi deep learning untuk deteksi dan segmentasi kanker payudara. Dari total 196 artikel yang teridentifikasi, sebanyak 53 artikel terpilih setelah melalui proses seleksi menggunakan metode PRISMA dari database Scopus. Tinjauan ini meneliti model deep learning dan machine learning mulai dari pengaruh variasi dataset, metrik evaluasi, pengembangan arsitektur, serta penambahan blok khusus beserta pengaruhnya dalam model deep learning terhadap performa deteksi dan segmentasi kanker payudara. Namun, terdapat tantangan seperti bias dataset, skalabilitas di lingkungan dengan sumber daya terbatas, dan generalisasi. Tinjauan ini diharapkan dapat menunjukkan potensi deep learning dan machine learning untuk meningkatkan pengembangan model deteksi dan segmentasi di masa depan, berkontribusi pada peningkatan akurasi diagnosis, skalabilitas, serta hasil pengobatan pasien.

Kata Kunci:

Deep Learning, Deteksi, Segmentasi, Kanker Payudara, Sistematis Literatur Review.

Abstract:

Breast cancer is an abnormal cell growth that spreads rapidly to other cells and has the potential to cause an organ to fail to function normally. The presence of these abnormal cells often indicates a serious condition that requires medical attention. Early detection is very important for effective treatment and to prevent the disease from progressing. The development of AI technology, particularly deep learning, has been widely applied in medical image analysis such as mammography, ultrasound, and MRI for breast cancer detection and segmentation. Deep learning has proven to have

high capabilities in recognizing patterns and processing medical image data effectively. This study aims to compile a systematic literature review related to the implementation of deep learning for breast cancer detection and segmentation. Of the total 196 articles identified, 53 articles were selected after undergoing a selection process using the PRISMA method from Scopus database. This review examines deep learning and machine learning models, ranging from the influence of dataset variations, evaluation metrics, architecture development, and the addition of special blocks and their influence in deep learning models on the performance of breast cancer detection and segmentation. However, there are challenges such as dataset bias, scalability in resource-limited environments, and generalization. This review is expected to demonstrate the potential of deep learning and machine learning to improve the development of detection and segmentation models in the future, contributing to improved diagnostic accuracy, scalability, and patient treatment outcomes.

Keywords:

Deep Learning, Detection, Segmentation, Breast Cancer, Systematic Literature Review

1. Pendahuluan

Kanker payudara merupakan salah satu penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia. Berdasarkan data World Health Organization (WHO), kanker payudara menyumbang lebih dari 2,3 juta kasus baru pada tahun 2020 dengan angka kematian yang signifikan [1]. Deteksi dini berperan penting karena secara langsung memengaruhi efektivitas pengobatan serta menurunkan angka mortalitas. Berbagai metode pencitraan medis, seperti mamografi, ultrasonografi (USG), dan Magnetic Resonance Imaging (MRI), menjadi standar utama dalam mendeteksi tumor payudara. Mamografi menggunakan sinar-X untuk mendeteksi kelainan jaringan, USG mengidentifikasi karakteristik tumor (padat atau cairan), sedangkan MRI yang menghasilkan gambar detail jaringan tubuh untuk analisis tumor yang sulit dideteksi dengan mamografi atau USG menggunakan medan magnet dan gelombang radio [2]. Semua metode ini memiliki kelebihan dan keterbatasan, sehingga sering kali dibutuhkan kombinasi pemeriksaan untuk mendapatkan diagnosis yang lebih akurat.

Teknik komputasi modern, terutama berbasis kecerdasan buatan (AI) dan pembelajaran mesin, mulai diterapkan untuk membantu dalam melakukan analisis citra medis. Teknologi ini digunakan untuk memisahkan bagian gambar yang mengandung tumor dari jaringan sehat di sekitarnya (segmentasi) dan analisis gambar yaitu mengekstrak informasi penting seperti ukuran, bentuk, dan jenis tumor [3]. Tujuan utama dari teknik ini adalah memisahkan daerah yang diduga tumor dari jaringan normal di sekitarnya sehingga analisis menjadi lebih akurat dan efisien. Mamografi menjadi metode standar dalam melakukan skrining kanker payudara. Namun, seringkali diperlukan pemeriksaan penunjang seperti ultrasonografi dan magnetic resonance imaging, terutama pada kasus kepadatan jaringan yang tinggi atau interpretasi hasil mamografi yang meragukan [4].

Seiring perkembangan teknologi, teknologi pencitraan yang berkembang pesat, seperti tomosintesis payudara digital dan pencitraan gelombang mikro, menunjukkan keunggulan sebagai alternatif inovatif terhadap metode konvensional, dengan potensi peningkatan akurasi diagnosa dan mengurangi keluhan pasien [5]. Di antara teknik AI, Deep Learning (DL), khususnya Convolutional Neural Network (CNN), menjadi pendekatan dominan dengan akurasi yang dapat melampaui metode berbasis fitur konvensional. Deep learning memungkinkan sistem mengenali pola dalam gambar medis secara otomatis, sering kali melampaui metode berbasis fitur tradisional [6]. Selain itu, pendekatan berbasis deep learning dapat mengurangi variabilitas antar-pengamat dalam diagnosis radiologi, meningkatkan deteksi dini, dan meminimalkan positif palsu [7].

Berbagai penelitian menunjukkan efektivitas DL, Misalnya, penelitian oleh Heyi Li menunjukkan bahwa CNN mencapai akurasi deteksi sebesar 95% pada dataset mammografi [8]. Selain itu, studi oleh Ramdas menemukan bahwa kombinasi CNN dan RNN mampu meningkatkan presisi segmentasi tumor dibandingkan metode konvensional [9]. Model hibrida yang menggabungkan deep learning dengan teknik pemrosesan gambar juga terbukti efektif dalam mengurangi positif palsu dalam diagnosis kanker payudara [10].

Tinjauan sistematis literatur (Systematic Literature Review/SLR) merupakan metode yang efektif untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mensintesis penelitian yang relevan dalam suatu bidang tertentu. Untuk memastikan proses seleksi studi yang transparan dan dapat direproduksi, penelitian ini mengadopsi metodologi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [11]. Kerangka kerja PRISMA mencakup beberapa tahap utama, yaitu identifikasi, penyaringan, kelayakan, dan inklusi. Pada tahap identifikasi, literatur yang relevan diperoleh dari basis data Scopus. Tahap penyaringan dilakukan dengan menghapus duplikasi dan meninjau judul serta abstrak untuk memastikan relevansi dengan topik penelitian. Pada tahap kelayakan, artikel yang telah terpilih dievaluasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan.

Dengan latar belakang tersebut, pertanyaan penelitian (RQ) dirancang untuk mencakup aspek kunci yang relevan dengan studi yaitu:

- a. RQ1: Model deep learning dan machine learning apa saja yang paling umum digunakan untuk deteksi dan segmentasi kanker payudara, serta bagaimana perbandingan performanya berdasarkan studi yang dianalisis?
Motivasi: Untuk memperoleh wawasan tentang berbagai jenis algoritma deep learning dan machine learning.
- b. RQ2: Metrik evaluasi apa yang paling sering digunakan dalam penelitian deteksi dan segmentasi kanker payudara?
Motivasi: Mengetahui hasil evaluasi kinerja dan bagaimana metrik tersebut mempengaruhi interpretasi performa model.
- c. RQ3: Jenis dataset apa yang digunakan dalam penelitian deteksi dan segmentasi kanker payudara?
Motivasi: Mengetahui perbedaan penggunaan dataset publik, dataset klinis, maupun gabungan dalam mempengaruhi hasil dan generalisasi model.
- d. RQ4: Blok arsitektur apa saja yang ditambahkan pada model deep learning untuk meningkatkan performa deteksi dan segmentasi kanker payudara, serta bagaimana pengaruhnya terhadap akurasi dan stabilitas model?
Motivasi: Mengidentifikasi blok arsitektur tambahan pada model deep learning serta mengevaluasi fungsinya dan dampaknya terhadap performa deteksi dan segmentasi kanker payudara.

2. Metode

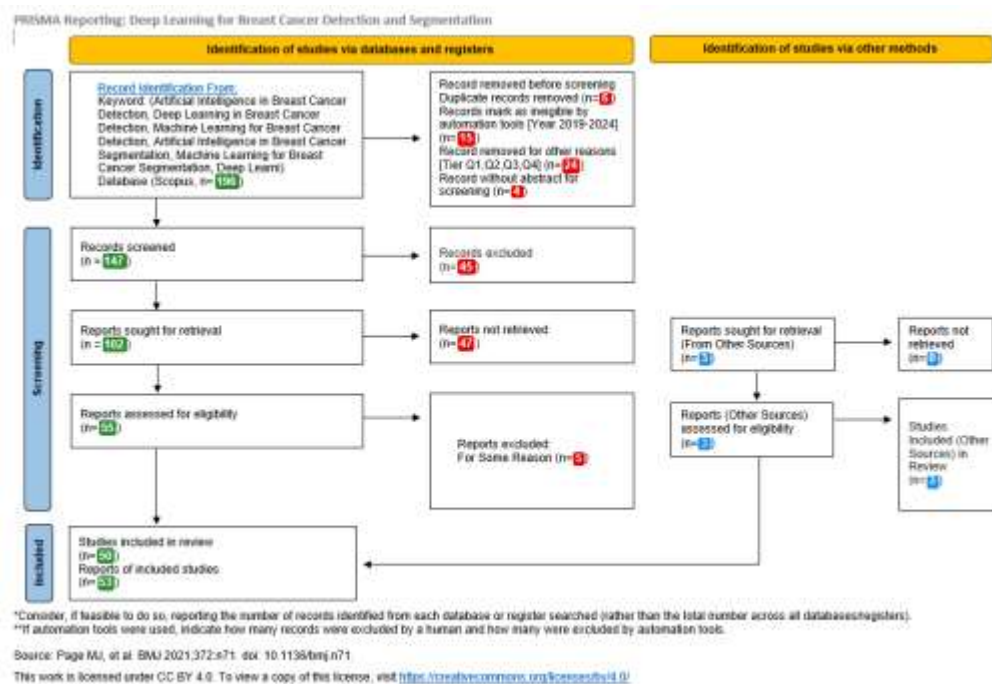
Tinjauan literatur sistematis ini mengumpulkan data dari Wiley, IEEE, PubMed, dan Science Direct dengan menggunakan model PRISMA sebagai landasan metodologis. Metode Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) digunakan untuk memastikan transparansi dalam proses seleksi studi, mengurangi bias data, mudah direplikasi, dan fleksibel lintas bidang dengan tema deteksi dan segmentasi pada kanker payudara. Metodologi terstruktur diterapkan dalam tinjauan ini dalam bentuk tabel, untuk mengidentifikasi dan mengekstrak tren teknologi deep learning dan

machine learning. Dengan bantuan situs web Watase Uake dengan menerapkan filter untuk artikel yang terbit antara tahun 2019 hingga 2024 dan terindeks Scopus. Pencarian data dilakukan menggunakan serangkaian kata kunci relevan pada Tabel 1:

Tabel 1: Kata kunci pencarian

No	Kata Kunci	Banyak Artikel
1	Artificial Intelligent in Breast Cancer Detection	27
2	Deep Learning in Breast Cancer Detection	45
3	Machine Learning in Breast Cancer Detection	95
4	Artificial Intelligent in Breast Cancer Segmentation	5
5	Deep Learning in Breast Cancer Segmentation	18
6	Machine Learning in Breast Cancer Segmentation	6

Proses seleksi artikel ini dilakukan dengan cermat untuk memastikan kriteria inklusi dan eksklusi sesuai dengan tujuan penelitian serta kata kunci pencarian artikel pada Tabel 1. Studi yang disertakan adalah artikel teks lengkap berbahasa Inggris yang berfokus pada deteksi dan segmentasi kanker payudara menggunakan deep learning dan machine learning. Selain itu, artikel dikecualikan berdasarkan kriteria berikut: bahasa non-Inggris, ulasan, artikel tanpa abstrak, artikel closed access serta studi yang tidak berfokus pada deep learning kanker payudara pada manusia.



Gambar 1: Systematic Literatur Review menggunakan PRISMA

Pencarian kata kunci menghasilkan 196 artikel. Proses pencarian detail dapat dilihat pada Gambar 1. Setelah menghapus artikel duplikat, batasan tahun antara 2019-2024, batasan peringkat jurnal Q1 sampai Q4 Scopus, serta artikel tanpa abstrak, jumlah artikel berkurang menjadi 147 artikel. Proses seleksi berikutnya melibatkan eliminasi berdasarkan kesesuaian judul dan abstrak yang mengakibatkan pengurangan 45 artikel, meninggalkan 102 artikel untuk tinjauan penelitian lebih lanjut. Dari abstrak yang diperoleh, 55 artikel dipilih untuk ditinjau isi artikel. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 53 studi untuk dianalisis dalam makalah ini. Untuk memberikan pembahasan komprehensif tentang tren terbaru dalam deteksi dan segmentasi kanker payudara, dilakukan pencarian tambahan yang ditargetkan. Pencarian ini mengidentifikasi 21 artikel dengan algoritma deep learning tentang deteksi dan segmentasi, 23 artikel menggunakan algoritma machine learning tentang deteksi dan segmentasi, dan 9 artikel kecerdasan buatan dalam mendeteksi kanker payudara.

3. Hasil dan Pembahasan

Bagian ini membahas aspek aspek kunci terkait dengan Research Question termasuk deteksi dan segmentasi kanker payudara menggunakan metode deep learning, machine learning, maupun metode hybrid.

Dari 53 artikel teks lengkap yang diperoleh, kami mengekstrak data dan mengorganisirnya dalam 2 tabel (Tabel 2 dan Tabel 3) karena keterbatasan ruang dan kebutuhan untuk diskusi RQ agar lebih terfokus. Tabel 2 berfokus pada studi terpilih mengenai dataset, metrik evaluasi, dan pengembangan arsitektur yang digunakan pada model. Dalam tabel ini, kami menyajikan pembahasan mengenai jenis kanker payudara yang diteliti, sumber dataset (publik atau klinis), jenis model deep learning yang digunakan. Sedangkan, pada tabel 3 berbagi informasi mengenai Blok CNN yang dipakai beserta pengaruhnya secara mendalam. Kami mengmpulkan 2 tabel ini untuk menjawab dan menangani RQ kami agar sesuai dengan fokus penelitian kami berdasarkan kata kunci yang kami definisikan beserta klasifikasinya. Kolom 3 pada Tabel 2 mewakili RQ 3 mengenai dataset yang digunakan, Kolom 4 berfokus pada RQ 1 mengenai penggunaan algoritma yang digunakan. Kolom 6 berisi metrik evaluasi yang diterapkan untuk mengukur keberhasilan model beserta hasilnya.

Tabel 2: Hasil Review Artikel

No	Type BC	Dataset	Model	Overvi ew of CNN Blocks	Result	Auth or
1	Invasive ductal carcinoma	HPI	Hybrid (DL ResNet) dan ML (Light Gradient Boosting)	×	Acc=0.95, Prec=0.948, Rec=0.943, F1-score=0.945	[12]
2	Breast Pathology	WBC	1D-CNN (Convolutional Neural Network 1D) + XGBoost	×	Acc=0.982, Prec=0.98, Rec=0.98, F1-score=0.98	[6]
3	Breast Pathology	MIAS	Hybrid (K-means dan Gaussian Mixture Model (GMM))	×	Acc=0.955, Error Rate=0.186	[13]
4	Breast Pathology	WBC	Hybrid (algoritma Gradient Boosting Decision Tree (GBDT) dan algoritma optimisasi Mayfly (Mayfly Optimization))	×	Acc=0.963, Prec=0.972, Rec=0.985, F-measure=0.975, ROC=0.963, Sens=0.972, Spec=0.976, Time=14.25	[14]
5	Breast Pathology	Data Klinis	Deep Neural Network with Support Value (DNNS)	×	Acc=0.972, Prec=0.979, Rec=0.97	[15]
6	Breast Pathology	Data Klinis	Enhanced U-Net dan Capsule Network (UCapsNet)	✓	Acc=0.990, Prec=0.92, Dice=0.951, IoU=0.942	[16]
7	Invasive Breast Cancer (IC)	Histopathology WSIs + data klinis	Arsitektur CNN (Convolutional Neural Networks), dengan fokus utama pada Inception V3	×	Acc=0.935, Prec=0.958, Spec=0.852, Dice=0.946	[17]

8	Breast Pathology	VinDr-Mammo dataset	Algoritma Ensemble (Ensemble Deep Random Vector Functional Link Neural Network)	×	VGG16 Benign edRVFL: Acc=0.967, Prec=0.967, Rec=0.966, F1-score=0.967, Time=0.77, AUC 0.99 VGG16 Malign edRVFL: Acc=0.964, Prec=0.964, Rec=0.963, F1-score=0.963, Time=0.26, AUC=0.996 DenseNet21 Benign edRVFL: Acc=0.983, Prec=0.984, Rec=0.983, F1-score=0.984, Time=0.30, AUC=1 DenseNet21 Malign edRVFL: Acc=0.983, Prec=0.984, Rec=0.983, F1-score=0.984, Time=0.30 AUC=1	[18]
9	Malign Breast Cancer	Data Klinis	AI by Visiopharm	×	AI-assisted pathology with IHC reduced risk (RR = 0.680), saved ~€3,000, cut processing time by ~2 min 23 sec, and improved sensitivity by up to 30%, supporting its safety, efficiency, and cost-effectiveness.	[19]
10	Metastasis lymph node	WSI	AI by Paige BLN	×	Waktu baca rata-rata per slide turun dari 129 detik menjadi 58 detik, meningkatkan efisiensi 55% (P<0,001) pada WSI jinak maupun ganas. Dua dari tiga ahli patologi menunjukkan peningkatan sensitivitas signifikan, dari 74,5% ke 93,5% (P≤0,006).	[20]
11	Malign Breast Cancer	Klinis	AI with Wide ResNet50	×	Acc=0.95-0.97 dalam mengidentifikasi HER2 Low dan HER2 Positif sesuai panduan ASCO/CAP 2018. Tingkat kesesuaiannya dengan penilaian ahli (ICC = 0,77) lebih tinggi dibandingkan kesesuaian antar-patolog senior (ICC = 0,4568).	[21]
12	Malign Breast Cancer	transillumination data	AI with Support Vector Machine (SVM) dan AutoGluon	✓	AUC=0.95, Sens=0.833-0.889, Spec=0.874-0.881	[22]
13	Malign Breast Cancer	Data Klinis	AI-based CAD (Computer-Aided Detection) algorithm called ScreenTrustCAD, integrated with Philips devices	×	Penggunaan AI membantu radiolog dalam pengambilan keputusan dengan nyaman sebagai pembaca tambahan daripada pembaca independen	[23]
14	Pectoral muscle segmentation	MIAS, INBREAST, dan DDSM	AI incorporating convolutional neural networks (CNNs)	✓	Acc=0.989, Dice=0.982, Jacc=0.966	[24]
15	Malign Breast Cancer	ERI breast phantom dataset	Logistic Regression (LR), Support Vector Machine (SVM), Random Forest (RF), Gradient Boosting Methods (GBM), Categorical Boost (CatBoost), Adaptive Boosting (AdaBoost), Decision Trees (DT), XGBoost	×	SVM Acc=0.94, Prec=0.93, Rec=0.96, F1-score=0.94, AUC=0.96	[25]
16	Malign Breast Cancer	MSI, DDSM, INbreast, dan BreakHis	Hybrid CNN and Pruned Ensembled Extreme Learning Machine	✓	Acc=0.872, AUC=0.96,	[26]
17	Breast Pathology	Data Klinis	Convolutional Neural Network (CNN) dengan arsitektur Resnet34	✓	IoU=0.989	[27]
18	Breast Pathology	Kaggle	Machine Learning klasik dan ensemble soft voting	✓	Acc=0.990, Prec=0.980, Rec=1, F1-score=0.990, AUC=1	[28]

19	Breast Pathology	DDSM, Inbreast, MIAS, WBC	FDCT-WRP (Fast Discrete Curvelet Transform with Wrapping) untuk ekstraksi fitur, diikuti oleh PCA dan LDA untuk reduksi fitur, lalu menggunakan Modified Particle Swarm Optimization (MODPSO) yang dikombinasikan dengan Extreme Learning Machine (ELM) sebagai classifier.	×	DDSM, MIAS, dan INbreast dengan akurasi mencapai sekitar 98.94% (DDSM), 100% (MIAS), serta sensitivitas, presisi, spesifisitas, dan AUC yang tinggi (mendekati 1.0 pada MIAS).	[29]
20	Tubule segmentation	WSI	Encoder: EfficientNetB3, ResNet34, dan DenseNet161 -decoder: EfficientNetB3-U-Net, ResNet34-U-Net, dan DenseNet161-U-Net	✓	Rec=0.937, Spec=0.900, Dice=0.953,	[30]
21	Malign Breast Cancer	Data Klinis	AI, sistem mammografi MicroDose SI dari Philips Healthcare dan Senographe Essential dari General Electric Medical Systems (GE)	×	END2END: AUC=0.950, GLAM: AUC=0.888, GMIC: AUC=0.93, DMV CNN: AUC=0.886	[31]
22	Mass Lesions BC	Data Klinis	Metode machine learning dan upstream data fusion (UDF)	×	In 55 test cases, 40% (22/55) showed ML detection across all three modalities (DBT CC, DBT MLO, and US), of which 90.9% (20/22) yielded correct fused detections and accurate lesion classification using UDF. FROC analysis demonstrated 90% sensitivity at only 0.3 false positives per case, whereas ML alone produced an average of 8.0 false alarms per case.	[32]
23	Breast Pathology	VinDr-Mammo in Vietnam, MiniDDSM, Chinese Mammography Database (CMMD)	Convolutional Neural Networks (CNN), yaitu EfficientNet dan ConvNeXt. Ensemble model YOLOX untuk ekstraksi ROI dan EfficientNet/ConvNeXt	×	Prec=0.860, F1-score=0.810	[33]
24	Invasive Ductal Carcinoma (IDC)	Data Klinis	AI, MammoScreen, sebuah sistem berbasis CNN (Convolutional Neural Networks)	×	Acc=0.923, ROC=0.923, Sens=0.928, Spec=0.919	[34]
25	Breast Pathology	MIAS	Metode klasifikasi SVM, RF, ANN, NB, dan DT + algoritma Median Filter (MF), Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization (CLAHE), dan Unsharp Masking (USM)	×	SVM+CLAHE+USM: Acc=1, F1-score=1, Sens=1, Spec=1 RF+CLAHE+USM: Acc=0.970 F1-score=0.969, Sens=0.941, Spec=1 ANN+CLAHE+USM: Acc=1, F1-score=1, Sens=1, Spec=1	[35]
26	Breast Pathology	WBC	Ensemble Machine Learning (EML) Stacking Ensemble Model (stack-1 NN)	×	Acc=0.9989, Prec=1, F1-score=1, ROC=1, Sens=1, Spec=0.999, AUC=1	[36]

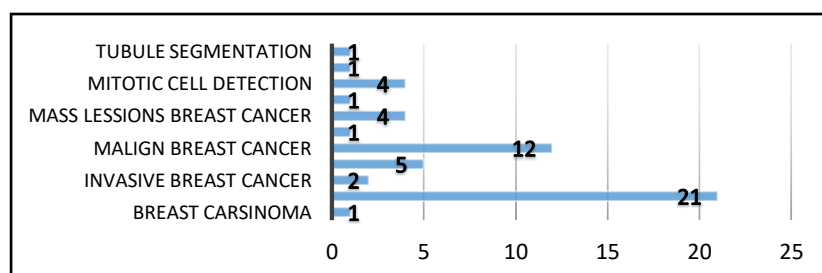
27	Invasive Ductal Carcinoma (IDC)	Data Klinis	Algoritma deep convolutional neural network berbasis ResNet-34, yang diimplementasikan dalam perangkat lunak komersial Lunit INSIGHT MMG versi 1.1.4.0 (Lunit, Seoul, Korea)	×	AI mendeteksi 66 of 253 breast cancers (26.1%), mainly in dense tissue or cases misread by radiologists, with detection influenced by larger tumor size (OR 2.2). In 160 controls, AI generated 19 false positives (11.9%).	[37]
28	Invasive Breast Cancer (IC)	Data Klinis	Deep multi-magnification networks apply a deep learning approach.	×	Invasive Cancer: Sens=0.9902, Spec=0.9827, AUC=0.9980 DCIS: Sens=1, Spec=0.9864, AUC=0.9990	[38]
29	Mass Lesions BC	Data Klinis	The Active Contour Model (ACM) integrates Extreme Learning Machine (ELM) and fuzzy C-means clustering (FCM).	×	Dice=0.8939, Jacc=0.6416,	[39]
30	Breast Pathology	Data Klinis	Reconstruction Independent Component Analysis (RICA)	×	RICA+SVM RBF: Acc=0.9488, ROC=0.9914 RICA + texture using SVM Gaussian: Acc=0.9755, ROC=0.9976 RICA + morphological using SVM Polinomial: Acc=0.9622, ROC=0.9878	[40]
31	Breast Pathology	WBC	An ensemble of four machine learning models—SVM, Logistic Regression, Naïve Bayes, and Decision Tree—was combined, and the final diagnosis and prognosis of breast cancer were generated using an Artificial Neural Network (ANN).	✓	The best diagnostic ensemble (SVM+LR+NB+DT) Acc=0.9767 without and 0.9883 with upsampling, while the best prognostic ensemble (SVM+LR+RF+NB) reached 0.8315 and 0.8833, showing improvements of 1.16% and 5.18%, respectively.	[41]
32	Breast carcinoma	Data Klinis	Comparative study Machine Learning Decision Tree, Random Forest, KNN, ANN, SVM, dan Logistic Regression	×	RF Acc=0.8330, Sens=1, Spec=0.6400 AUC=0.8810	[42]
33	Breast Pathology	Data Klinis	In AI, integrating residual and inception blocks within the SSD (Single Shot MultiBox Detector) architecture enhances feature representation and improves multi-scale object detection efficiency.	✓	Acc=0.9476, for differentiating benign and malignant breast lesions Acc=0.9822, Sens=0.9713, Spec=0.9432	[43]
34	Breast Pathology	CBIS-DDSM, The Cancer Imaging Archive (TCIA), Kaggle	The ensemble machine learning model Random Forest (RF), eXtreme Gradient Boosting (XGB), Decision Tree (DT), Support Vector Machine (SVM), dan K-Nearest Neighbor (KNN).	×	Acc=0.9805, MCC=0.9727% F1-Score=0.9805, AUC=0.9891	[44]
35	Invasive Ductal Carcinoma (IDC)	CAMELY ON16, CAMELY ON17	DenseNet architecture, retrained with local datasets (LocalSentinel and LocalAxillary) in addition to CAMELYON.	×	CAMELYON16: AUC=0.969, FROC=0.838, but declined on LocalSentinel: AUC=0.929, FROC=0.744) and LocalAxillary (FROC=0.503), pengujian ulang dengan local data bertambah ~4% on LocalSentinel hingga 11% (AUC) dan 49% (FROC).	[45]
36	Breast Pathology	WBC	CNN+Logistic Regression dan Stochastic Gradient Descent.	×	LR+SGD: Acc=1, Prec=1, Rec=1, F1-score=1	[46]

37	Breast Pathology	WBC	Support Vector Machine (SVM), K-Nearest Neighbors (KNN), Logistic Regression (LR), AdaBoost, Decision Tree, dan Random Forest.	×	Support Vector Machine (SVM) Acc=0.977 dengan AUC=0.99	[47]
38	Malign Breast Cancer	Data Klinis	The Born Iterative Method (BIM) +quadratic programming dan U-Net-based convolutional neural network (CNN).	×	Acc=0.9540 rata rata error 2.4%, the quadratic BIM reconstruction required less than 5 minutes per image, CNN mengurangi waktu rekonstruksi dibawah 5 detik per image	[48]
39	Malign Breast Cancer	The Cancer Genome Atlas (TCGA) dan Genomic Data Commons (GDC)	Machine learning model: RF, SVM, NB, KNN, DT, LR, ANN, and deep learning (DL).	×	Deep Learning (DL) dan Artificial Neural Networks (ANN) mencapai performa tertinggi dalam klasifikasi dan deteksi menggunakan miRNA biomarkers. Acc=1, sementara model DT=0.9912 KNN 0.992, RF AUC=0.995–0.999, dan SVM AUC=0.938–0.996	[49]
40	Malign Breast Cancer	Data Klinis	A convolutional neural network (CNN)	✓	Kombinasi dari CNN dan quadratic BIM method mencapai akurasi 90% dengan waktu pengecekan Serta mengurangi error hingga 10%.	[50]
41	Invasive Ductal Carcinoma (IDC)	WBC	Optimized Stacking Ensemble Learning (OSEL) model	×	Acc=0.9945, Pre=0.9900, Rec=0.9800, F-measure=0.9900,	[51]
42	Mass and Microcalcifications	Mammographic Image Analysis Society (MIAS) ICPR 2012 Mitosis Dataset,	Extreme Learning Machine (ELM) dengan Glowworm Swarm Optimization (GSO) dan Fruit Fly Optimization Algorithm (FOA),.	✓	Acc=0.9915, Prec=1, Sens=0.9791	[52]
43	Mitotic cell detection	ICPR 2014 Mitosis Dataset, AMIDA13 Dataset	Fully Convolutional Networks (FCNs)	×	On the 2014 ICPR mitosis dataset, F-score of 0.575, while on the AMIDA13 dataset, it obtained an F-score of 0.698.	[53]
44	Breast Pathology	Wisconsin breast cancer (WBC),	Principal Component Analysis (PCA) for dimensionality reduction, a Multilayer Perceptron (MLP) for feature extraction, and a Support Vector Machine (SVM) as the classifier through transfer learning.	✓	PCA mengurangi dimensi data hingga 99.89%, Model MLP2SVM Acc=0.869 under 10-fold cross-validation, showing a minimal 0.38% accuracy gap but up to 43 times higher efficiency than MLP2DT, menemukan bahwa SVM sebagai metode klasifikasi paling cocok.	[54]
45	Mass Lesions BC	Data Klinis	The proposed model combines a pretrained CNN (GoogleNet) for feature extraction, followed by an ANN for false-positive reduction in detection, and a	✓	F1-score=0.9000, AUC=0.7000 Sens=0.7500,	[55]

		Radiomics-based classifier for tumor classification.				
46	Mitotic cell detection	ICPR 2014, ICPR 2012, dan TUPAC16	Faster R-CNN + Post Processing + Score Fusion	✓	Dalam ICPR 2012 dataset mencapai prec=0.876, rec=0.841, F1-score=0.858, ICPR 2014 dataset, mencapai prec=0.848, recall=0.583, dan F1-score=0.691.	[56]
47	Malign Breast Cancer	Data Klinis	Convolutional Network (CNN)	✓	DenseNet-169 AUC=0.952 ± 0.005 (sensitivity 87.0%, specificity 88.4%) dan EfficientNet-B5 berbeda tipis AUC 0.954 ± 0.020, though DenseNet-169 showed greater stability.	[57]
48	Breast Pathology	Mammographic Image Analysis Society (MIAS)	K-means clustering allowed by classification employing a Multiclass Support Vector Machine (MSVM)	✓	Acc=0.95 (normal), 0.94 (benign), and 0.98 (malignant), with an overall 2% improvement over prior state-of-the-art methods. MSVM: Acc=0.969, outperforming KNN=0.938, LDA=0.897, dan DT=0.887, SVM AUC=0.99; hasil ini divalidasi 10-fold cross-validation with a 70/30 train-test split.	[58]
49	Mitotic cell detection	ICPR	TL-HCNN-Mit-Det (Transfer Learning and Hybrid CNN based Mitosis Detection)	✓	Prec=0.772, Rec=0.663, F-measure=0.713	[59]
50	Malign Breast Cancer	Data Klinis	The study employed the Transpara v1.4.0 AI system, a deep learning-based CNN model developed by ScreenPoint Medical BV.	×	AUC=0.840 (95% CI: 0.820 sampai 0.860)	[60]
51	Mass Lesions BC	Data Klinis	CNN extracts features, while ELM performs clustering and classification on fused deep features.	×	Multi-Feature Model (MF) dengan CNN deep feature + Morphological feature + Texture feature + Density feature (CNN-GTD): Acc=0.8650, Sens=0.8510, Spec=0.8820, AUC=0.9230	[61]
52	Breast Pathology	WBC	Support Vector Machine (SVM)	×	Studi ini mengkonfirmasi SVM dengan gambar preprocessing dan fitur ekstraksi cukup akurat untuk mendeteksi kanker payudara..	[62]
53	Mitotic cell detection	ICPR	AlexNet untuk klasifikasi berbasis patch dengan preprocessing, dan U-Net untuk segmentasi semantik end-to-end	×	Acc=0.9419, F1-score=0.9435, Sens=0.9419, Spec=0.9577, Dice=0.9747	[63]

3.1. RQ 1: Jenis algoritma apa saja yang dapat melakukan deteksi dan segmentasi kanker payudara dengan baik yang umumnya digunakan?

Dari 53 artikel yang kami tinjau, kami mengkategorikan jenis kanker payudara yang diteliti dalam sebelas kategori studi kasus pada Gambar 2.



Gambar 2: Jenis Kanker Payudara

Berdasarkan analisis, model deep learning berbasis CNN menjadi pendekatan yang paling dominan dalam deteksi dan segmentasi kanker payudara. Variasi arsitektur seperti ResNet, DenseNet, EfficientNet, U-Net, Faster R-CNN, dan FCN menunjukkan performa tinggi dengan nilai akurasi dan AUC yang umumnya berada di atas 0.90, bahkan beberapa studi mencapai nilai mendekati 1.0 [30][33][57][16][63][56][53]. Model hybrid yang menggabungkan CNN dengan classifier seperti SVM, ELM, XGBoost, atau Logistic Regression juga menunjukkan peningkatan performa dan efisiensi komputasi [26][46][22][58][52][61][6][41].

Metode machine learning klasik seperti SVM, Random Forest, KNN, Logistic Regression, dan ensemble learning tetap banyak digunakan, khususnya pada dataset tabular seperti WBC. SVM dan ensemble stacking sering menghasilkan akurasi tinggi (≥ 0.97), menunjukkan bahwa ML klasik masih kompetitif terutama pada dataset terstruktur. Secara umum, deep learning unggul dalam data citra kompleks (mammografi, WSI, MRI), sedangkan ML efektif pada dataset fitur terstruktur atau berukuran lebih kecil.

3.2. RQ 2: Ukuran evaluasi apa yang diterapkan untuk mengukur keberhasilan model dalam hal akurasi?

Metrik evaluasi yang paling sering digunakan adalah Accuracy, Precision, Recall (Sensitivity), F1-score, dan AUC-ROC untuk klasifikasi model. Untuk segmentasi, metrik yang dominan adalah Dice Similarity Coefficient (DSC), Intersection over Union (IoU/Jaccard), dan Specificity.

AUC menjadi metrik penting dalam studi klinis karena menggambarkan kemampuan diskriminatif model secara menyeluruh. Pada banyak studi berbasis klinis, nilai AUC berada pada rentang 0.90-0.99, menunjukkan performa diagnostik yang kuat [16][31][38][42][45][57][60]. Untuk segmentasi, nilai Dice umumnya berada di atas 0,90 pada model berbasis U-Net atau CNN encoder-decoder [16][24][30][63].

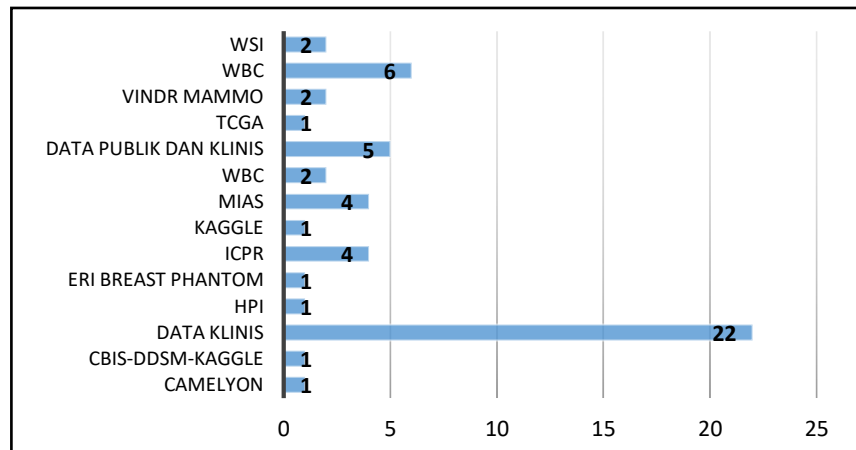
Namun, terdapat variasi dalam penggunaan metrik antar studi, sehingga membatasi konsistensi perbandingan langsung. Studi klinis cenderung melaporkan Sensitivity dan Specificity untuk relevansi medis, sementara studi berbasis dataset publik lebih sering menonjolkan Accuracy dan AUC.

3.3. Hasil RQ3: Dataset apa saja yang digunakan dalam deteksi dan segmentasi kanker payudara?

Dataset publik yang banyak digunakan dalam penelitian deteksi dan segmentasi kanker payudara meliputi MIAS, DDSM, INbreast, Wisconsin Breast Cancer Dataset (WBC), CAMELYON, ICPR Mitosis Dataset, The Cancer Genome Atlas (TCGA), serta platform Kaggle. Dataset-dataset ini berperan penting sebagai standar benchmarking karena bersifat terbuka dan memungkinkan replikasi serta perbandingan performa antar model secara objektif. Pada dataset seperti WBC dan MIAS, banyak penelitian melaporkan tingkat akurasi yang sangat tinggi, bahkan mencapai 0,99-1,00 [6][14][29][36][41][46][47][51][13][24][29][35][52][58]. Tingginya performa tersebut dipengaruhi oleh ukuran dataset yang relatif kecil, distribusi data yang lebih terkontrol, serta kompleksitas citra yang lebih rendah dibandingkan data klinis nyata.

Dataset klinis yang bersumber dari rumah sakit atau sistem komersial berbasis kecerdasan buatan menunjukkan hasil evaluasi yang lebih variatif dan realistis, dengan nilai AUC umumnya berada pada rentang 0,84-0,99 [31][42][57][60]. Variasi ini mencerminkan heterogenitas karakteristik pasien, perbedaan perangkat pencitraan, serta ketidakseimbangan data yang lebih kompleks. Beberapa studi juga melaporkan penurunan performa ketika model yang dilatih pada dataset publik diuji pada data

lokal dengan distribusi berbeda, yang mengindikasikan adanya tantangan dalam aspek generalisasi dan robustness model [45]. Oleh karena itu, meskipun dataset publik efektif untuk tahap pengembangan awal dan validasi komparatif, penggunaan dataset klinis tetap krusial untuk mengevaluasi kesiapan implementasi model dalam konteks praktik medis yang sesungguhnya. Persebaran dataset terlihat pada Gambar 3.



Gambar 3: Persebaran Dataset

3.4. Hasil RQ4: Blok atau komponen spesifik apa yang ditambahkan ke arsitektur model dibandingkan dengan arsitektur aslinya, dan berapa banyak peningkatan kinerja yang dicapai?

Modifikasi blok arsitektur pada model deep learning secara konsisten berkontribusi terhadap peningkatan performa deteksi dan segmentasi kanker payudara. Blok residual pada ResNet34 dan ResNet50 terbukti mampu mengatasi permasalahan vanishing gradient serta meningkatkan stabilitas pelatihan jaringan yang dalam, sementara blok padat pada DenseNet-169 memperkuat propagasi fitur dan efisiensi parameter [27][30][57]. Arsitektur encoder-decoder seperti Enhanced U-Net dan variasinya (misalnya Tubule-U-Net dengan EfficientNetB3 atau ResNet34 sebagai encoder) menunjukkan peningkatan signifikan pada segmentasi melalui penguatan skip connections, upsampling konvolusional, serta pemanfaatan transfer learning dari ImageNet [16][30][59]. Selain itu, integrasi Inception block memungkinkan ekstraksi fitur multi-skala yang lebih kaya [43], sedangkan Capsule block mempertahankan hubungan spasial melalui mekanisme routing dinamis [16]. Secara umum, penambahan blok ini berdampak pada peningkatan nilai Accuracy, Dice, IoU, dan AUC, sekaligus memperbaiki stabilitas dan efisiensi komputasi.

Beberapa studi menekankan pentingnya blok pendukung seperti dropout, batch normalization, dan transfer learning untuk meningkatkan generalisasi serta mengurangi overfitting, terutama pada dataset terbatas [16][26][41][54][58][59]. Strategi ensembling, pruning, dan soft voting juga terbukti meningkatkan reliabilitas prediksi melalui penggabungan keputusan multi-model [26][28]. Selain modifikasi arsitektur inti, tahapan pre-processing dan feature extraction seperti PCA, SURF, GLCM, serta optimasi berbasis metaheuristik (GSO dan FOA) berperan dalam meningkatkan kualitas representasi fitur sebelum klasifikasi [54][52]. Temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan performa tidak hanya ditentukan oleh kedalaman jaringan, tetapi juga oleh kombinasi blok arsitektur, teknik regularisasi, strategi fusi model, serta optimalisasi fitur yang terintegrasi secara sistematis.

Rincian berbagai jenis blok yang digunakan dan dampaknya terhadap akurasi dan efisiensi komputasi disajikan dalam Tabel 3 sebagai berikut:

Tabel 3: Penambahan Blok Deep Learning dan Pengaruhnya

No	Block Name	Block Impact	Author
1	Enhanced U-Net Block	Penambahan filter yang lebih banyak dan skip connections yang diperkuat untuk mempertahankan detail spasial selama proses segmentasi. Penggunaan dropout dan batch normalization untuk memperbaiki proses pelatihan dan mencegah overfitting	[16]
	Convolutional Block	Blok konvolusi dengan operasi 2D convolution dan pooling untuk ekstraksi fitur yang lebih detail, termasuk peningkatan jumlah filter dan reshaping fitur menjadi tensor untuk kapsul	
	Capsule Block	Primary capsules yang dibentuk dari fitur yang diekstraksi dari DenseNet121, di mana fitur diubah menjadi vektor dan kemudian diproses menggunakan fungsi squash. Secondary capsules yang memprediksi output dari primary capsules melalui proses routing dinamis yang disebut "routing by agreement" untuk mempertahankan hubungan spasial	
2	Convolution and Residual Blocks	Meningkatkan ekstraksi fitur dengan menambah kedalaman dan keunggulan dalam menangkap detail pada citra ultrasound	[2 2]
	AutoGluon	Peningkatan performa model. otomatisasi proses pembelajaran, Hemat waktu dan usaha, Mengurangi overfitting dan variansi	
3	ResNet50	Memfasilitasi pelatihan jaringan dalam model yang sangat dalam dengan mengurangi masalah vanishing gradien. untuk mengekstraksi fitur yang kompleks dari gambar dengan efisiensi, serta mempertahankan informasi penting saat proses pengurangan dimensi dan ekstraksi fitur multiskala. Dengan demikian, blok residual mendukung akurasi tinggi dalam identifikasi dan segmentasi pektoralis dan jaringan lain pada citra mammogram.	[2 4]
	Block Pruning dan Ensembling Block	Meningkatkan akurasi dan efisiensi proses klasifikasi serta memperbaiki kualitas ekstraksi fitur	
4	penghapusan Artifal dan otot pektoralis Blok Fusion	Membersihkan citra mammogram agar input data menjadi lebih relevan dan akurat untuk analisis dan klasifikasi lebih lanjut	[2 6]
	Multi Model dengan Voting System	Menggabungkan dan menyatukan keputusan dari berbagai model CNN guna menghasilkan prediksi kelas yang lebih andal dan akurat melalui metode voting	
5	Block Transfer Learning	Memanfaatkan pengetahuan model yang telah dilatih sebelumnya untuk meningkatkan efisiensi dan efektivitas pelatihan model dalam tugas klasifikasi citra medis baru dengan jumlah data terbatas	[2 7]
	ResNet34	ResNet34, model CNN yang dipra-latih pada ImageNet, digunakan sebagai backbone UNET untuk segmentasi gambar. Pemanfaatan model ini mempercepat pelatihan, mengurangi kebutuhan komputasi, dan memungkinkan analisis otomatis pada ratusan citra dari teknologi DISVT. ResNet34 mampu mengekstraksi fitur penting seperti morfologi, ukuran, dan intensitas vesikel dengan presisi tinggi, ditunjukkan oleh nilai mean IOU 98,9%. Dengan demikian, model ini berperan sebagai inti pemrosesan machine learning untuk mengidentifikasi vesikel bermarker secara akurat, mendukung analisis kuantitatif EV dalam diagnosis dan staging kanker payudara.	
6	Ensemble classifiers menggunakan metode soft voting	Meningkatkan akurasi, serta proses hyperparameter tuning yang dilakukan untuk memaksimalkan performa setiap algoritma	[2 8]
7	EfficientNetB3	EfficientNetB3, yang digunakan sebagai encoder dalam Tubule-U-Net, secara optimal menyeimbangkan kompleksitas dan akurasi, menghasilkan kinerja segmentasi yang superior dan deteksi yang lebih akurat terhadap tubulus lengkap dan tidak lengkap dibandingkan dengan arsitektur lain.	[3 0]

	ResNet34	ResNet34, sebuah jaringan saraf konvolusional (CNN) berlapis 34 yang menggunakan pembelajaran residual dengan koneksi lompatan, berfungsi sebagai encoder dalam Tubule-U-Net untuk meningkatkan ekstraksi fitur. Meskipun mencapai waktu eksekusi tercepat di bawah kondisi padding dan tumpang tindih tertentu, kinerjanya dalam segmentasi sedikit lebih rendah dibandingkan dengan EfficientNetB3-U-Net.	
	DenseNet161	Yang menggunakan koneksi padat untuk mengatasi masalah gradien yang menghilang dan meningkatkan representasi fitur, meningkatkan kinerja segmentasi tubulus dibandingkan dengan U-Net standar. Namun, dibandingkan dengan ResNet34 dan EfficientNetB3, model ini menunjukkan tingkat positif palsu yang lebih tinggi dan waktu eksekusi yang lebih lama.	
8	Dense Layer (Lapisan Padat) Dropout Layer (Lapisan Dropout)	Lapisan padat mempelajari representasi fitur kompleks melalui transformasi yang sepenuhnya terhubung Berfungsi sebagai regularisasi untuk mencegah overfitting dan meningkatkan generalisasi.	[4 1]
9	Residual Block Inception Block (Google's Inception block)	Blok sisa memfasilitasi pelatihan jaringan dalam yang stabil melalui koneksi pintas untuk mengekstrak fitur kompleks. Memungkinkan pemrosesan multi-skala dengan ukuran kernel yang bervariasi untuk menghasilkan representasi fitur yang lebih kaya.	[4 3]
10	Upsampling Block Global Thresholding (GT) Seeded Region Growing (SRG) Fuzzy C-Means Clustering (FCM) Speeded-Up Robust Features (SURF)	Blok yang dimodifikasi utama dalam arsitektur CNN adalah blok upsampling, yang menggantikan pooling tradisional dalam jalur kontraksi. Berbasis pada kerangka kerja U-Net, model ini mengintegrasikan upsampling konvolusional 2x2 dan konkatensi dengan fitur kontraksi dalam jalur ekspansi, sementara menggantikan pooling dengan operator upsampling dalam jalur kontraksi, sehingga meningkatkan segmentasi gambar berskala besar. Mengekstrak profil payudara dari latar belakang mamografi. Teknik ini memisahkan objek utama (payudara) dari latar belakang dengan menentukan nilai ambang batas yang sesuai. Untuk mengekstrak dan menghilangkan otot dada yang mungkin mengganggu analisis lebih lanjut, teknik Segmentasi Wilayah Benih (SRG) diterapkan. Teknik segmentasi berbasis piksel ini dimulai dengan satu atau lebih "benih" dan memperluas wilayah homogen hingga batas yang ditentukan tercapai. Teknik clustering non-hard memisahkan daerah mamografi yang abnormal berdasarkan derajat keanggotaan piksel, dengan Fuzzy C-Means (FCM) diterapkan untuk mengidentifikasi area mencurigakan seperti mikrokalsifikasi dan massa tumor. Metode ekstraksi fitur mendeteksi titik kunci yang tidak terpengaruh oleh rotasi dan skala, dengan hanya 10 titik terkuat yang dipertahankan. Deskriptor statistik seperti energi, kemiringan, dan entropi kemudian digunakan untuk mengidentifikasi mikrokalsifikasi secara efektif.	[5 0]
11	Gabor Filter Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM) Glowworm Swarm Optimization (GSO) Fruit Fly Optimization	Fitur tekstur multi-skala dan multi-orientasi diekstraksi menggunakan bank filter 40 (5 skala x 8 orientasi), menangkap deskriptor statistik seperti rata-rata, simpangan baku, kemiringan, energi, dan kurtosis dari daerah mamografi yang abnormal. Fitur tekstur diekstraksi menggunakan Matriks Ko-munculan Tingkat Abu-abu (GLCM), yang menghitung ko-munculan intensitas piksel pada jarak dan sudut tertentu. Dua puluh fitur, termasuk rata-rata, entropi, kontras, energi, dan korelasi, dihasilkan, memberikan detail tekstur yang halus dan komplementer terhadap fitur Gabor. Glowworm Swarm Optimization (GSO) digunakan untuk meminimalkan dimensi fitur dan meningkatkan akurasi klasifikasi. Optimalkan bobot input pada klasifikasi Extreme Learning Machine (ELM), sehingga dapat mengurangi kesalahan prediksi dan meningkatkan efisiensi klasifikasi.	[5 2]

Algorithm (FOA)			
12	Principal Component Analysis (PCA)	Metode ini mengidentifikasi komponen data yang berharga untuk pengurangan dimensi, dengan lima komponen utama teratas yang dipilih dalam studi ini mewakili 99,89% dari variansi data kumulatif.	
	Multilayer Perceptron (MLP)	Model ini menganalisis dinamika data dengan memproyeksikannya ke dimensi yang lebih tinggi untuk eksplorasi, dan kemudian menguranginya ke dimensi yang lebih rendah untuk penyempurnaan.	[5 4]
13	Transfer Learning dengan Support Vector Machine (SVM)	Setelah ekstraksi fitur menggunakan MLP, data karakteristik diklasifikasikan menggunakan SVM melalui transfer learning, dengan SVM dipilih karena akurasi dan efisiensinya yang lebih unggul dibandingkan alternatif seperti MLP-2DT.	
	ROI Hunter	Blok ini secara otomatis mendeteksi dan memisahkan tumor dengan menerapkan ambang batas intensitas dinamis untuk mengidentifikasi daerah minat (ROIs) yang kemungkinan mengandung tumor, menghasilkan kandidat ROIs untuk pemrosesan lebih lanjut.	[5 5]
14	DenseNet-169	Arsitektur CNN didasarkan pada blok padat, di mana peta fitur dari setiap sub-blok sebelumnya dihubungkan secara langsung dan digunakan sebagai masukan untuk sub-blok berikutnya, membantu mengatasi masalah gradien yang menghilang dan mengurangi parameter model.	
	EfficientNet-B5	Arsitektur ini menggunakan blok MBConv yang secara bersamaan menyeimbangkan lebar jaringan, kedalaman, dan resolusi menggunakan pembelajaran penguatan, sehingga mencapai kinerja klasifikasi gambar yang tinggi dengan jumlah parameter yang lebih sedikit dan waktu inferensi yang lebih efisien dibandingkan model sebelumnya.	[5 7]
15	Pre-processing Block	Tujuan utama adalah melakukan prapemrosesan gambar mamografi dengan meningkatkan kualitas gambar dan melakukan segmentasi menggunakan operasi morfologis untuk mengekstrak Wilayah Minat (ROI) yang relevan. Hal ini bertujuan untuk mengurangi noise dan mempersiapkan data untuk ekstraksi fitur yang efektif.	
	Feature Extraction Block	Tujuan utama adalah menggunakan metode clustering K-means untuk mengekstrak Speeded-Up Robust Features (SURF) dari gambar mamografi, dengan tujuan menghasilkan representasi fitur yang komprehensif untuk klasifikasi selanjutnya.	
	Deep Convolutional Neural Network (CNN) Layers	Tujuan utama adalah menggunakan jaringan saraf konvolusional (CNN) berlapis tujuh yang telah dilatih sebelumnya pada dataset ImageNet dan diperkuat dengan augmentasi data dan transfer learning, untuk mengekstrak fitur mendalam dari gambar ROI, menangkap pola kompleks dan non-linier yang tidak dapat dicapai oleh metode tradisional.	[5 8]
	Classification Block	MSVM adalah klasifikasi utama yang mengelompokkan mamografi ke dalam kategori normal, jinak, dan ganas dengan akurasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan Decision Tree. Fungsi utamanya adalah mengklasifikasikan fitur yang diekstraksi ke dalam kelas kanker payudara yang sesuai.	
	Data Split Block	Data set dibagi menjadi 70% untuk pelatihan dan 30% untuk pengujian pada kedua metode klasifikasi jaringan saraf tiruan dan MSVM. Pendekatan ini memastikan validasi dan evaluasi kinerja model yang efisien.	
16	Skip Connections	Skip1, yang berasal dari lapisan awal, secara signifikan meningkatkan segmentasi, sementara Skip2 dari lapisan tengah menunjukkan efektivitas yang terbatas; Skip3 dari lapisan akhir juga berkontribusi pada peningkatan segmentasi.	
	Convolutional Layers	Ekstraksi menggunakan filter konvolusi, diterapkan pada modul deteksi (HCNN-Mit-Det) dan modul segmentasi (TL-Mit-Seg).	
	ReLU Layers	Fungsi aktivasi non-linier diterapkan setelah lapisan konvolusi untuk meningkatkan kapasitas representasi model.	[5 9]
	Max-Pooling Layers	Mengurangi dimensi spasial dan memudahkan ekstraksi fitur yang tidak bergantung pada terjemahan.	
	Batch Normalization Layers	Blok normalisasi menstandarkan keluaran lapisan sebelumnya, sehingga mempercepat dan menstabilkan proses pelatihan.	

Dropout Layers Fully Connected Layers (FC)	Teknik dropout secara acak menonaktifkan neuron selama pelatihan untuk mengurangi overfitting dan meningkatkan generalisasi.
Convolutional Transpose Layers (CONV-TRAN)	Lapisan terakhir melakukan klasifikasi berdasarkan fitur yang diekstraksi, dengan memetakan fitur-fitur tersebut ke kelas target.
	Lapisan upsampling merekonstruksi keluaran segmentasi pada resolusi yang diinginkan dengan melakukan operasi dekonvolusi, yang diperkuat dengan koneksi lompatan untuk memulihkan detail spasial.

Tabel 3 menunjukkan bahwa beberapa desain dan blok telah dibuat dan diubah secara signifikan dalam jaringan deep learning untuk meningkatkan akurasi, efisiensi, dan kemampuan generalisasi dalam deteksi dan segmentasi kanker payudara.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil Systematic Literature Review terhadap 53 artikel terpilih menggunakan metode PRISMA, dapat disimpulkan bahwa model deep learning berbasis CNN mendominasi penelitian deteksi dan segmentasi kanker payudara, dengan arsitektur seperti ResNet, DenseNet, EfficientNet, dan U-Net menunjukkan performa tinggi dibandingkan metode machine learning klasik, meskipun SVM dan ensemble learning tetap kompetitif pada dataset terstruktur. Metrik evaluasi yang paling umum digunakan meliputi Accuracy, Precision, Recall, F1-score, AUC-ROC untuk klasifikasi, serta Dice dan IoU untuk segmentasi, dengan AUC dan Dice menjadi indikator penting dalam konteks klinis. Dataset publik seperti MIAS dan WBC banyak digunakan untuk benchmarking dan cenderung menghasilkan akurasi tinggi, sementara dataset klinis memberikan gambaran performa yang realistis serta menyoroti tantangan generalisasi model. Penambahan blok arsitektur seperti residual block, dense block, inception block, skip connections, transfer learning, strategi ensembling dan regularisasi terbukti meningkatkan stabilitas pelatihan, efisiensi komputasi, dan akurasi model, sehingga menunjukkan bahwa kombinasi desain arsitektur yang tepat dan kualitas dataset berperan penting dalam pengembangan sistem deteksi dan segmentasi kanker payudara yang andal.

Meskipun menjanjikan, temuan ini menyoroti beberapa tantangan termasuk bias dataset, tuntutan komputasi, keterbatasan generalisasi. Pertimbangan etika dan privasi tetap menjadi hal yang kritis dalam penerapan deep learning dan machine learning di bidang kesehatan yang lebih bijak.

Pustaka

- [1] J. Renita, Kurniyati, and Y. Puspita, "The Effect Of The Combination Media Leaflet Lecture Method On The Knowlege Of Women Of Reproductive Age About Breast Self-Examination In The Working Area Of Pasar Kepahiang Health Center In 2023," *Jm*, vol. 11, no. 2, pp. 265–271, 2023.
- [2] Y. Kiromitis, "Understanding the Differences Between Breast Ultrasound Mammogram and MRI – A Comprehensive Guide," *International Ultasound Services*, 2024.
- [3] Z. Zhu, Y. Sun, and B. Honarvar Shakibaei Asli, "Early Breast Cancer Detection Using Artificial Intelligence Techniques Based on Advanced Image Processing Tools," *Electron.*, vol. 13, no. 17, pp. 1–45, 2024, doi: 10.3390/electronics13173575.
- [4] A. A. Abdul Halim *et al.*, "Existing and Emerging Breast Cancer Detection Technologies and its Challenges: A Review," *Appl. Sci.*, vol. 11, no. 22, 2021, doi: 10.3390/app112210753.
- [5] S. Choudhery and T. Anderson, "Tomosynthesis-Guided Breast and Axillary Localizations: Tips and Tricks," *Br. J. Radiol.*, vol. 93, no. 1114, p. 20200495, Oct. 2020, doi: 10.1259/bjr.20200495.
- [6] A. A. Nafea, M. AL-Mahdawi, K. M. A. Alheeti, M. S. I. Alsumaidaie, and M. M. AL-Ani, "A Hybrid Method of 1D-CNN and Machine Learning Algorithms for Breast Cancer Detection," *Baghdad*

- Sci. J.*, vol. 21, no. 10, 2024, doi: 10.21123/bsj.2024.9443.
- [7] G. Valvano *et al.*, "Convolutional Neural Networks for the Segmentation of Microcalcification in Mammography Imaging," *J. Healthc. Eng.*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/9360941.
- [8] H. Li, D. Chen, W. H. Nailon, M. E. Davies, and D. I. Laurenson, "Dual Convolutional Neural Networks for Breast Mass Segmentation and Diagnosis in Mammography," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 41, no. 1, pp. 3–13, 2022, doi: 10.1109/TMI.2021.3102622.
- [9] R. Vankdothu, M. A. Hameed, and H. Fatima, "A Brain Tumor Identification and Classification Using Deep Learning based on CNN-LSTM Method," *Comput. Electr. Eng.*, vol. 101, p. 107960, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.compeleceng.2022.107960>.
- [10] A. Khamparia *et al.*, "Diagnosis of Breast Cancer Based on Modern Mammography using Hybrid Transfer Learning," *Multidimens. Syst. Signal Process.*, vol. 32, no. 2, pp. 747–765, 2021, doi: 10.1007/s11045-020-00756-7.
- [11] W. Agustiono, "Smart Villages in Indonesia in the Light of the Literature Review," *9th Int. Conf. ICT Smart Soc. Recover Together, Recover Stronger Smarter Smartization, Gov. Collab. ICISS 2022 - Proceeding*, 2022, doi: 10.1109/ICISS55894.2022.9915061.
- [12] S. Sharmin, T. Ahammad, M. A. Talukder, and P. Ghose, "A Hybrid Dependable Deep Feature Extraction and Ensemble-Based Machine Learning Approach for Breast Cancer Detection," *IEEE Access*, vol. 11, no. August, pp. 87694–87708, 2023, doi: 10.1109/ACCESS.2023.3304628.
- [13] P. E. Jebarani, N. Umadevi, H. Dang, and M. Pomplun, "A Novel Hybrid K-Means and GMM Machine Learning Model for Breast Cancer Detection," *IEEE Access*, vol. 9, pp. 146153–146162, 2021, doi: 10.1109/ACCESS.2021.3123425.
- [14] A. S. Vibith and M. C. Jobin Christ, "GBDTMO: A New Option for Early-Stage Breast Cancer Detection and Classification Using Machine Learning," *Automatika*, vol. 64, no. 4, pp. 858–867, 2023, doi: 10.1080/00051144.2023.2226946.
- [15] A. R. Vaka, B. Soni, and S. R. K., "Breast Cancer Detection by Leveraging Machine Learning," *ICT Express*, vol. 6, no. 4, pp. 320–324, 2020, doi: 10.1016/j.icte.2020.04.009.
- [16] G. Madhu *et al.*, "UCapsNet: A Two-Stage Deep Learning Model Using U-Net and Capsule Network for Breast Cancer Segmentation and Classification in Ultrasound Imaging," *Cancers (Basel)*, vol. 16, no. 22, 2024, doi: 10.3390/cancers16223777.
- [17] L. Solorzano, S. Robertson, B. Acs, J. Hartman, and M. Rantalainen, "Ensemble-Based Deep Learning Improves Detection of Invasive Breast Cancer in Routine Histopathology Images," *Heliyon*, vol. 10, no. 12, p. e32892, 2024, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e32892.
- [18] R. Qasrawi *et al.*, "Hybrid Ensemble Deep Learning Model for Advancing Breast Cancer Detection and Classification in Clinical Applications," *Heliyon*, vol. 10, no. 19, p. e38374, 2024, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e38374.
- [19] C. van Dooijeweert *et al.*, "Clinical Implementation of Artificial Intelligence Assisted Detection of Breast Cancer Metastases in Sentinel Lymph Nodes: The CONFIDENT-B Single-Center, Non-Randomized clinical trial," *Nat. Cancer*, vol. 5, no. 8, pp. 1195–1205, 2024, doi: 10.1038/s43018-024-00788-z.
- [20] J. A. Retamero *et al.*, "Artificial Intelligence Helps Pathologists Increase Diagnostic Accuracy and Efficiency in the Detection of Breast Cancer Lymph Node Metastases," *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 48, no. 7, pp. 846–854, 2024, doi: 10.1097/PAS.0000000000002248.
- [21] P. A. Bannier *et al.*, "Development of A Deep-Learning Model Tailored for HER2 Detection In

- Breast Cancer to Aid Pathologists in Interpreting HER2-Low Cases," *Histopathology*, vol. 85, no. 3, pp. 478–488, 2024, doi: 10.1111/his.15274.
- [22] N. Harnischmacher, E. Rodner, and C. H. Schmitz, "Detection of Breast Cancer using Machine Learning on Time-Series Diffuse Optical Transillumination Data," *J. Biomed. Opt.*, vol. 29, no. 11, pp. 1–18, 2024, doi: 10.1117/1.jbo.29.11.115001.
- [23] J. V. Johansson and E. Engström, "Radiologists' Perceptions of Using Artificial Intelligence for Breast Cancer Detection in Mammography Screening in a Clinical Setting," *Health Informatics J.*, vol. 30, no. 3, 2024, doi: 10.1177/14604582241275020.
- [24] F. D. Cortes-Rojas, Y. M. Hernández-Rodríguez, R. Bayareh-Mancilla, and O. E. Cigarroa-Mayorga, "An Artificial Intelligence-Based Tool for Enhancing Pectoral Muscle Segmentation in Mammograms: Addressing Class Imbalance and Validation Challenges in Automated Breast Cancer Diagnosis," *Diagnostics*, vol. 14, no. 19, 2024, doi: 10.3390/diagnostics14192144.
- [25] A. H. Elnaggar, A. S. A. El-Hameed, M. A. Yakout, and N. F. F. Areed, "Machine Learning for Breast Cancer Detection with Dual-Port Textile UWB MIMO Bra-Tenna System," *Inf.*, vol. 15, no. 8, 2024, doi: 10.3390/info15080467.
- [26] V. Sureshkumar, R. S. N. Prasad, S. Balasubramaniam, D. Jagannathan, J. Daniel, and S. Dhanasekaran, "Breast Cancer Detection and Analytics Using Hybrid CNN and Extreme Learning Machine," *J. Pers. Med.*, vol. 14, no. 8, 2024, doi: 10.3390/jpm14080792.
- [27] M. L. Taylor *et al.*, "Single Vesicle Surface Protein Profiling and Machine Learning-Based Dual Image Analysis for Breast Cancer Detection," *Nanomaterials*, vol. 14, no. 21, pp. 1–15, 2024, doi: 10.3390/nano14211739.
- [28] B. N. R. Kumar, N. C. Gowda, B. J. Ambika, H. N. Veena, B. Ben Sujitha, and D. R. Ramani, "An Efficient Breast Cancer Detection Using Machine Learning Classification Models," *Int. J. Online Biomed. Eng.*, vol. 20, no. 13, pp. 24–40, 2024, doi: <https://doi.org/10.3991/ijoe.v20i13.50289>.
- [29] A. Sahu, P. K. Das, and S. Meher, "Recent Advancements in Machine Learning and Deep Learning-Based Breast Cancer Detection Using Mammograms," *Phys. Medica*, vol. 114, no. July, p. 103138, 2023, doi: 10.1016/j.ejmp.2023.103138.
- [30] E. Tekin *et al.*, "Tubule-U-Net: A Novel Dataset and Deep Learning-Based Tubule Segmentation Framework in Whole Slide Images of Breast Cancer," *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–11, 2023, doi: 10.1038/s41598-022-27331-3.
- [31] S. Pertuz *et al.*, "Saliency Of Breast Lesions in Breast Cancer Detection Using Artificial Intelligence," *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–9, 2023, doi: 10.1038/s41598-023-46921-3.
- [32] L. A. Mullen, W. C. Walton, M. P. Williams, K. S. Peyton, and D. W. Porter, "Breast Cancer Detection with Upstream Data Fusion, Machine Learning, and Automated Registration: Initial Results," *J. Med. Imaging*, vol. 10, no. S2, pp. 1–20, 2023, doi: 10.1117/1.jmi.10.s2.s22409.
- [33] H. N. Huynh, A. T. Tran, and T. N. Tran, "Region-of-Interest Optimization for Deep-Learning-Based Breast Cancer Detection in Mammograms," *Appl. Sci.*, vol. 13, no. 12, 2023, doi: 10.3390/app13126894.
- [34] R. Aljondi, S. S. Alghamdi, A. Tajaldeem, S. Alassiri, M. H. Alkinani, and T. Bertinotti, "Application of Artificial Intelligence in the Mammographic Detection of Breast Cancer in Saudi Arabian Women," *Appl. Sci.*, vol. 13, no. 21, 2023, doi: 10.3390/app132112087.
- [35] H. Avcı and J. Karakaya, "A Novel Medical Image Enhancement Algorithm for Breast Cancer Detection on Mammography Images Using Machine Learning," *Diagnostics*, vol. 13, no. 3, 2023, doi: 10.3390/diagnostics13030348.

- [36] M. S. Al Reshan *et al.*, "Enhancing Breast Cancer Detection and Classification Using Advanced Multi-Model Features and Ensemble Machine Learning Techniques," *Life*, vol. 13, no. 10, 2023, doi: 10.3390/life13102093.
- [37] H. Yoen and J. M. Chang, "Artificial Intelligence Improves Detection of Supplemental Screening Ultrasound-detected Breast Cancers in Mammography," *J. Breast Cancer*, vol. 26, no. 5, pp. 504–513, 2023, doi: 10.4048/jbc.2023.26.e39.
- [38] J. Sandbank *et al.*, "Validation and Real-World Clinical Application of an Artificial Intelligence Algorithm for Breast Cancer Detection in Biopsies," *npj Breast Cancer*, vol. 8, no. 1, pp. 1–11, 2022, doi: 10.1038/s41523-022-00496-w.
- [39] B. Feng *et al.*, "Active Contour Model of Breast Cancer DCE-MRI Segmentation with An Extreme Learning Machine and A Fuzzy C-Means Cluster," *IET Image Process.*, vol. 16, no. 11, pp. 2947–2958, 2022, doi: 10.1049/ipr2.12530.
- [40] L. Hussain *et al.*, "Automated Breast Cancer Detection by Reconstruction Independent Component Analysis (RICA) Based Hybrid Features using Machine Learning Paradigms," *Conn. Sci.*, vol. 34, no. 1, pp. 2785–2807, 2022, doi: 10.1080/09540091.2022.2151566.
- [41] U. Naseem *et al.*, "An Automatic Detection of Breast Cancer Diagnosis and Prognosis Based on Machine Learning Using Ensemble of Classifiers," *IEEE Access*, vol. 10, no. April, pp. 78242–78252, 2022, doi: 10.1109/ACCESS.2022.3174599.
- [42] N. Binsaif, "Application of Machine Learning Models to the Detection of Breast Cancer," *Mob. Inf. Syst.*, vol. 2022, 2022, doi: 10.1155/2022/7340689.
- [43] M. Jiang, S. Lei, J. Zhang, L. Hou, M. Zhang, and Y. Luo, "Multimodal Imaging of Target Detection Algorithm under Artificial Intelligence in the Diagnosis of Early Breast Cancer," *J. Healthc. Eng.*, vol. 2022, 2022, doi: 10.1155/2022/9322937.
- [44] A. K. M. R. H. Rafid, S. Azam, S. Montaha, A. Karim, K. U. Fahim, and M. Z. Hasan, "An Effective Ensemble Machine Learning Approach to Classify Breast Cancer Based on Feature Selection and Lesion Segmentation Using Preprocessed Mammograms," *Biology (Basel)*, vol. 11, no. 11, 2022, doi: 10.3390/biology11111654.
- [45] S. Jarkman *et al.*, "Generalization of Deep Learning in Digital Pathology: Experience in Breast Cancer Metastasis Detection," *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 21, 2022, doi: 10.3390/cancers14215424.
- [46] M. Umer *et al.*, "Breast Cancer Detection Using Convolved Features and Ensemble Machine Learning Algorithm," *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 23, pp. 1–18, 2022, doi: 10.3390/cancers14236015.
- [47] S. Safdar *et al.*, "Bio-Imaging-Based Machine Learning Algorithm for Breast Cancer Detection," *Diagnostics*, vol. 12, no. 5, pp. 1–18, 2022, doi: 10.3390/diagnostics12051134.
- [48] S. Costanzo and A. Flores, "Enhanced Machine Learning Approach for Accurate and Fast Resolution of Inverse Scattering Problem in Breast Cancer Detection," *Electron.*, vol. 11, no. 15, 2022, doi: 10.3390/electronics11152308.
- [49] L. Ling *et al.*, "Addressing the Clinical Feasibility of Adopting Circulating miRNA for Breast Cancer Detection, Monitoring and Management with Artificial Intelligence and Machine Learning Platforms," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 23, 2022, doi: 10.3390/ijms232315382.
- [50] S. Costanzo, A. Flores, and G. Buonanno, "Machine Learning Approach to Quadratic Programming-Based Microwave Imaging for Breast Cancer Detection," *Sensors*, vol. 22, no. 11, 2022, doi: 10.3390/s22114122.

- [51] M. Kumar, S. Singhal, S. Shekhar, B. Sharma, and G. Srivastava, "Optimized Stacking Ensemble Learning Model for Breast Cancer Detection and Classification Using Machine Learning," *Sustain.*, vol. 14, no. 21, 2022, doi: 10.3390/su142113998.
- [52] J. G. Melekoodappattu, P. S. Subbian, and M. P. F. Queen, "Detection and Classification of Breast Cancer from Digital Mammograms using Hybrid Extreme Learning Machine Classifier," *Int. J. Imaging Syst. Technol.*, vol. 31, no. 2, pp. 909–920, 2021, doi: 10.1002/ima.22484.
- [53] M. Sebai, T. Wang, and S. A. Al-Fadhli, "PartMitosis: A Partially Supervised Deep Learning Framework for Mitosis Detection in Breast Cancer Histopathology Images," *IEEE Access*, vol. 8, pp. 45133–45147, 2020, doi: 10.1109/ACCESS.2020.2978754.
- [54] H. J. Chiu, T. H. S. Li, and P. H. Kuo, "Breast Cancer Detection System using PCA, Multilayer Perceptron, Transfer Learning, and Support Vector Machine," *IEEE Access*, vol. 8, pp. 204309–204324, 2020, doi: 10.1109/ACCESS.2020.3036912.
- [55] L. Conte, B. Tafuri, M. Portaluri, A. Galiano, E. Maggiulli, and G. De Nunzio, "Breast Cancer Mass Detection in DCE-MRI using Deep Learning Features Followed by Discrimination of Infiltrative vs In Situ Carcinoma Through a Machine-Learning Approach," *Appl. Sci.*, vol. 10, no. 17, 2020, doi: 10.3390/app10176109.
- [56] T. Mahmood, M. Arsalan, M. Owais, M. B. Lee, and K. R. Park, "Artificial Intelligence-Based Mitosis Detection in Breast Cancer Histopathology Images using Faster R-CNN and Deep CNNs," *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 3, pp. 1–25, 2020, doi: 10.3390/jcm9030749.
- [57] Y. J. Suh, J. Jung, and B. J. Cho, "Automated Breast Cancer Detection in Digital Mammograms of Various Densities Via Deep Learning," *J. Pers. Med.*, vol. 10, no. 4, pp. 1–11, 2020.
- [58] P. Kaur, G. Singh, and P. Kaur, "Intellectual Detection and Validation of Automated Mammogram Breast Cancer Images By Multi-Class SVM using Deep Learning Classification," *Informatics Med. Unlocked*, vol. 16, no. August, p. 100239, 2019, doi: 10.1016/j.imu.2019.100239.
- [59] N. Wahab, A. Khan, and Y. S. Lee, "Transfer Learning Based Deep CNN For Segmentation and Detection of Mitoses in Breast Cancer Histopathological Images," *Microscopy*, vol. 68, no. 3, pp. 216–233, 2019, doi: 10.1093/jmicro/dfz002.
- [60] A. Rodriguez-Ruiz *et al.*, "Stand-Alone Artificial Intelligence for Breast Cancer Detection in Mammography: Comparison With 101 Radiologists," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 111, no. 9, pp. 916–922, 2019, doi: 10.1093/JNCI/DJY222.
- [61] Z. Wang *et al.*, "Breast Cancer Detection Using Extreme Learning Machine Based on Feature Fusion with CNN Deep Features," *IEEE Access*, vol. 7, pp. 105146–105158, 2019, doi: 10.1109/ACCESS.2019.2892795.
- [62] D. V. Soundari, R. Padmapriya, C. Thirumariselvi, N. Nanthini, and K. Priyadharsini, "Detection of Breast Cancer using Machine Learning Support Vector Machine Algorithm," *J. Comput. Theor. Nanosci.*, vol. 16, no. 2, pp. 441–444, 2019, doi: 10.1166/jctn.2019.7747.
- [63] G. Jiménez and D. Racoceanu, "Deep Learning for Semantic Segmentation Vs. Classification in Computational Pathology: Application to Mitosis Analysis in Breast Cancer Grading," *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 7, no. JUN, 2019, doi: 10.3389/fbioe.2019.00145.