



UNIVERSIDAD
esan

NeuroSegment AI: Desarrollo de Modelos de Segmentación y Clasificación Celular para el Diagnóstico de Cáncer de Endometrio en Imágenes medicas

Informe Final – Capstone Project

Carrera Muñoz, Benny Joseph (21100936)
Chancas Evangelista, Gerson (21100940)
De La Cruz Arrese, Alejandro David (24200530)
La Torre Echegaray, Diego Alonso (16100781)
Morales Camones, Belkis Annette (19200088)
Sanchez Paredes, Neil (20100633)

Universidad ESAN

06/12/2025

Índice

1. Resumen Ejecutivo	3
2. Introducción	4
3. Planteamiento del Problema y Análisis del Contexto	6
4. Marco Teórico	10
5. Especificación de Requerimientos	18
6. Diseño del Sistema	30
7. Planificación y Gestión del Proyecto	38
8. Desarrollo y Entrenamiento del Modelo	40
9. Resultados y Análisis Comparativo	42
10. Conclusiones y Recomendaciones	47
11. Referencias Bibliográficas	48
12. Anexos	50

1 Resumen Ejecutivo

El proyecto NeuroSegment AI desarrolla un sistema de inteligencia artificial orientado a asistir en el diagnóstico del cáncer de endometrio mediante el análisis automatizado de imágenes histológicas digitales (.vsi). El trabajo se realiza en colaboración con el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), con el propósito de reducir la carga operativa de los patólogos, mejorar la precisión diagnóstica y sentar las bases para la adopción de herramientas de patología digital avanzadas en el sistema de salud peruano.

Actualmente, el diagnóstico histopatológico es un proceso manual, subjetivo y susceptible a variabilidad interobservador, especialmente en la clasificación tumoral y en la medición de marcadores como PD-L1. Las Whole Slide Images (WSI) usadas en el INEN presentan retos técnicos por su gran tamaño (1–8 GB), la necesidad de navegación fluida y la ausencia de herramientas automáticas que apoyen la segmentación, conteo y diferenciación celular. Esta situación genera demoras, incrementa la carga laboral y puede afectar la calidad del diagnóstico.

El proyecto plantea como objetivo general diseñar un sistema capaz de segmentar y clasificar células en imágenes histológicas utilizando modelos de deep learning y algoritmos tradicionales, integrados en un flujo de trabajo similar al usado por los patólogos. Entre los objetivos específicos destacan: procesar imágenes .vsi, integrar modelos de segmentación automática, diferenciar células tumorales del infiltrado inmune, seleccionar ROIs de forma manual y automática, y evaluar clasificadores clásicos y modernos para su aplicación clínica.

La solución propuesta combina técnicas de preprocesamiento, modelos de segmentación, algoritmos de clasificación y un módulo interactivo de navegación y corrección. El marco conceptual toma como referencia modelos avanzados como TR-MAMIL, redes CNN truncadas (ResNet-50/152), mecanismos de atención para identificar regiones relevantes, y herramientas de apoyo como detección de artefactos, manejo de ROIs, autenticación y trazabilidad completa de resultados. El sistema integra elementos de MIL (Multiple Instance Learning), segmentación celular, diferenciación tumoral vs. linfocitaria, y cálculo automatizado de métricas como el Tumor Proportion Score (TPS).

Los principales resultados experimentales muestran que los enfoques de segmentación y clasificación implementados pueden servir como base para un sistema escalable de apoyo diagnóstico. El análisis del estado del arte evidencia que modelos como TR-MAMIL alcanzan desempeños superiores (AUROC entre 0.78 y 0.88) en la clasificación de riesgo tumoral, predicción de TMB y detección de mutaciones como TP53, resultados que validan la viabilidad de aplicar este enfoque a datos peruanos en futuras etapas del proyecto. Asimismo, se estableció un conjunto sólido de requerimientos funcionales y no funcionales, casos de uso y arquitectura del sistema, que permitirá avanzar hacia una versión integrada, accesible y usable por especialistas en anatomía patológica.

Finalmente, el proyecto concluye que la implementación de un sistema de IA para histopatología puede mejorar la precisión, consistencia y eficiencia del diagnóstico, reducir la variabilidad humana, optimizar recursos clínicos y facilitar la transición hacia un modelo de patología digital. Los resultados obtenidos sientan una base sólida para una futura fase

de validación clínica con datos del INEN y para el desarrollo de una plataforma completa destinada a apoyar el diagnóstico temprano del cáncer de endometrio en el Perú.

2 Introducción

■ Contextualización del Problema (ámbito médico)

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en mujeres de países desarrollados, y su incidencia global continúa en ascenso. Según estimaciones recientes de GLOBOCAN 2022, este tipo de cáncer representa más de 417 000 nuevos casos anuales y constituye una de las principales causas de mortalidad por neoplasias ginecológicas a nivel mundial [1]. En el Perú y otros países de la región, el diagnóstico temprano enfrenta desafíos significativos, tanto por limitaciones de acceso a pruebas moleculares como por la sobrecarga en los servicios de anatomía patológica.

El diagnóstico tradicional del cáncer de endometrio depende del análisis visual realizado por el patólogo a partir de láminas histológicas teñidas con hematoxilina y eosina (H&E). Sin embargo, este proceso es altamente subjetivo y presenta variabilidad inter-observador, lo que puede comprometer la consistencia diagnóstica [2]. Adicionalmente, la caracterización de subtipos tumorales y la evaluación de marcadores como PD-L1 o alteraciones genéticas (por ejemplo, mutación de TP53) requieren pruebas complementarias que no siempre están disponibles oportunamente en centros oncológicos peruanos.

En este contexto, los avances en visión computacional y aprendizaje profundo ofrecen nuevas oportunidades para apoyar el diagnóstico histopatológico, aportando rapidez, reproducibilidad y capacidad para detectar patrones morfológicos que pueden pasar desapercibidos al ojo humano. Modelos modernos como **TR-MAMIL**[4], basados en mecanismos de atención y aprendizaje de instancias múltiples, han demostrado capacidad para predecir carga mutacional tumoral (TMB) y subtipos agresivos directamente desde Whole Slide Images (WSI) sin necesidad de anotación manual [3].

■ Importancia e Impacto

En este contexto, una clasificación imprecisa puede tener consecuencias clínicas relevantes: un TPS infraestimado podría privar al paciente de una terapia potencialmente beneficiosa, mientras que un TPS sobreestimado podría exponerlo a tratamientos costosos y con efectos adversos sin el beneficio esperado. Estudios recientes muestran que los algoritmos de análisis de imágenes y aprendizaje profundo pueden alcanzar niveles de concordancia con patólogos expertos comparables a la concordancia entre patólogos humanos, lo que abre la puerta a herramientas que reduzcan la variabilidad y actúen como “segundo lector” en la evaluación de PD-L1.

Además del impacto individual en el paciente, mejorar la forma en que se clasifican las imágenes histopatológicas tiene implicancias a nivel de sistema de salud. Una cuantificación más homogénea y reproducible de PD-L1 puede facilitar la comparación entre centros, mejorar la calidad de los registros clínicos y apoyar decisiones de gestión de recursos (por ejemplo, planificación de uso de fármacos de alto costo). Las revisiones sistemáticas sobre inteligencia artificial en patología digital señalan que, cuando se validan adecuadamente, los modelos basados en WSI pueden ofrecer una alta sensibilidad y especificidad en tareas diagnósticas, lo que los convierte en aliados potenciales para reforzar la calidad y la eficiencia del diagnóstico histopatológico.[3]

■ Motivación desde la Ingeniería

Desde la perspectiva de la ingeniería, el problema de clasificar imágenes histopatológicas para decidir si un paciente tiene o no cáncer —y en qué rango de expresión de PD-L1 se encuentra— plantea varios retos interesantes y concretos. En primer lugar, las whole slide images (WSI) son archivos de muy alta resolución, que pueden ocupar varios gigabytes por lámina. Trabajar con este tipo de datos exige diseñar pipelines eficientes que extraigan parches relevantes, gestionen la memoria de forma cuidadosa y permitan tiempos de respuesta razonables en un entorno clínico.[4]

En segundo lugar, el problema no se reduce a una única tarea de clasificación. Para poder estimar el TPS de forma automatizada, el sistema debe ser capaz de:

- Distinguir tejido tumoral de tejido no tumoral.
- Identificar células tumorales individuales.
- Diferenciar células positivas y negativas para PD-L1.
- Calcular la proporción de células positivas sobre el total.

Esto implica combinar varias arquitecturas de deep learning: modelos de clasificación de parches (por ejemplo, basados en Vision Transformers), redes de segmentación (UNet, DeepLabV3+), modelos especializados en detección/segmentación de núcleos (como StarDist) y, potencialmente, detectores de objetos como YOLO para localizar células o regiones específicas.

En tercer lugar, el sistema tiene que integrarse en un flujo de trabajo real de laboratorio. Esto significa leer formatos propietarios (como .vsi), ofrecer herramientas para marcar regiones de interés, permitir que el patólogo revise y corrija los resultados del modelo, y registrar de forma trazable qué versión del modelo se usó, con qué parámetros y sobre qué imagen. Todo ello debe hacerse cumpliendo requisitos de seguridad, confidencialidad y auditabilidad propios de un entorno clínico. [4]

Este proyecto surge como respuesta a la necesidad urgente de herramientas de apoyo al diagnóstico que reduzcan la carga operativa del INEN y promuevan una toma de decisiones más rápida y precisa. La integración de modelos de segmentación celular, clasificadores basados en aprendizaje automático, y un sistema interactivo de selección de ROIs busca establecer las bases de una solución escalable, interpretable y compatible con los flujos clínicos actuales.

■ Objetivos General y Específicos

• Objetivo General:

Desarrollar un sistema capaz de asistir en la segmentación y clasificación de células en imágenes histológicas de endometrio, facilitando el diagnóstico temprano mediante herramientas basadas en aprendizaje profundo y/o algoritmos tradicionales de clasificación.

• Objetivos Específicos:

1. Implementar una arquitectura que permita cargar, procesar y navegar eficientemente imágenes en formato .vsi.
2. Establecer los requisitos funcionales y no funcionales del sistema, incluyendo: formatos de entrada y salida (por ejemplo, .vsi y reportes estructurados), etc.

3. Desarrollar y entrenar modelos de segmentación automáticos y algoritmos híbridos.
4. Entrenar clasificadores tradicionales (Random Forest, SVM, etc.) y compararlos con modelos de deep learning.
5. Implementar un módulo de detección de tipos celulares por ejemplo (tumoral vs. infiltrado inmune).
6. Integrar funciones de selección y manejo de ROIs para emular el flujo de trabajo del patólogo.

3 Planteamiento del Problema y Análisis del Contexto

■ Descripción del Caso

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) enfrenta diariamente una alta carga de análisis de láminas histológicas para el diagnóstico y estadiaje del cáncer de endometrio. El flujo clínico actual depende en gran medida de la revisión manual por parte del patólogo, proceso que requiere una cuidadosa inspección visual de regiones específicas de la lámina para evaluar morfología celular, infiltrado inmunitario y características nucleares asociadas a malignidad.

Sin embargo, la naturaleza de las Whole Slide Images (WSI) en formato .vsi introducen complejidad técnica debido a su gran tamaño (1–4 GB), alta resolución y necesidad de navegación fluida a diferentes niveles de aumento (20x, 40x). Esta complejidad, combinada con la falta de herramientas automáticas que apoyen el conteo celular, la delimitación de regiones relevantes y la clasificación morfológica, afecta la eficiencia del proceso diagnóstico del INEN.

■ Identificación de Variables y Restricciones

En el proyecto del INEM (Perú) se distinguen, de forma general, tres grupos de variables: clínicas, técnicas y de desempeño del modelo; además, se identifican restricciones que condicionan el alcance y la forma de implementar el sistema de deep learning.

1. Variables Clínicas y de Datos

- **Variable de salida (principal):** categoría de riesgo del cáncer de endometrio (alto vs. bajo riesgo), siguiendo la literatura reciente y la propuesta del modelo TR-MAMIL [1].
- **Variables de entrada (clínicas):** láminas H&E digitalizadas (WSI) obtenidas del biobanco del INEM, con información asociada como subtipo histológico, edad de la paciente y otros metadatos clínicos disponibles. Estas variables clínicas determinan el problema central de clasificación (alto vs. bajo riesgo) y, en etapas posteriores, pueden ampliarse para explorar objetivos adicionales como la predicción de carga mutacional tumoral o de marcadores moleculares asociados, de forma análoga a lo reportado por Wang et al. [1].

2. Variables Técnicas del Pipeline

- **Características de las WSI:** magnificación de 20x o 40x, resolución en torno al píxel y formatos SVS, NDPI, MRXS o TIFF, con tamaños por archivo que oscilan entre 1–3 GB (20x) y 4–8 GB (40x).

- **Variables de Preprocesamiento:** parámetros de control de calidad (artefactos, desenfoque, cobertura de tejido), máscaras de tejido para segmentar las regiones relevantes, tamaño de parche y estrategia de extracción (p. ej., muestreo de parches solo donde hay tejido).
- **Variables de Normalización:** método de normalización de color (Magenko o Reinhard), elección de lámina de referencia y parámetros de ajuste que aseguran que el modelo no aprenda diferencias triviales de tinción.
- **Variables de Modelo:** arquitectura de extracción de características (ResNet truncada), dimensión de los vectores de características (por ejemplo, 1024 dimensiones por parche), configuración del módulo de atención de TR-MAMIL, tasa de aprendizaje, optimizador (Adam) y criterios de parada temprana.

3. Variables de Desempeño y Evaluación

- **Métricas de Clasificación:** AUROC, exactitud, sensibilidad, especificidad, F1 y medias entre sensibilidad y especificidad (MeanSS), tanto para la clasificación alto vs. bajo riesgo como para tareas complementarias (por ejemplo, predicción de TMB o p53, si se implementan).
- **Métricas de Generalización y Robustez:** estabilidad del modelo frente a variaciones de tinción, procedencia de las láminas y cambios en la distribución de casos, siguiendo la evidencia de que el desempeño puede caer cuando se aplican modelos a centros distintos de los utilizados para el entrenamiento.

Restricciones del Proyecto

1. Restricciones Técnicas

- **Tamaño de archivos (.vsi):** Las Whole Slide Images (WSI) pueden superar los 3 GB, generando dificultades en lectura, navegación y procesamiento en hardware convencional [17].
- **Limitaciones de hardware:** El entrenamiento de modelos de deep learning como U-Net requiere GPU, lo cual no siempre está disponible en entornos hospitalarios.
- **Dataset limitado:** La cantidad de imágenes anotadas es reducida, incrementando el riesgo de sobreajuste y limitando la generalización del modelo [18].
- **Segmentación manual costosa:** La anotación experta para entrenar segmentadores es un proceso lento y requiere esfuerzo considerable de patólogos [19].
- **Reducción de resolución:** El uso de recortes pequeños (224×224 px) disminuye la información morfológica disponible para modelos profundos [20].

2. Restricciones Éticas

- **Confidencialidad de datos clínicos:** Las imágenes histológicas contienen información sensible, por lo que deben ser adecuadamente protegidas siguiendo la Ley 29733 y estándares como GDPR y HIPAA [21].

- **Consentimiento informado:** La utilización de muestras para investigación requiere permisos institucionales claros y registro ético [22].
- **Sesgo algorítmico:** Un dataset pequeño y no representativo puede generar errores o decisiones sesgadas, representando un riesgo clínico importante [23].
- **No reemplazo del patólogo:** La herramienta debe usarse como apoyo y no como fuente primaria de diagnóstico, dado que los algoritmos pueden fallar en casos raros o atípicos [24].
- **Necesidad de explicabilidad:** Modelos con mecanismos de atención o mapas de calor ayudan a validar las decisiones del algoritmo en contexto clínico [25].

3. Restricciones Legales

- **Protección de datos personales:** La Ley Peruana N.^o 29733 establece restricciones claras para el uso de datos biomédicos y su tratamiento digital.
- **Normativas internacionales:** Si bien el GDPR y HIPAA no son obligatorios en el Perú, constituyen estándares recomendados para la gestión de datos en salud [26].
- **Licencias de software:** Algunos modelos, datasets o frameworks poseen licencias (MIT, Apache 2.0) que pueden limitar su uso comercial o modificación.
- **Responsabilidad clínica:** Las instituciones deben garantizar que el sistema no sea utilizado como diagnóstico definitivo, para evitar riesgos legales y malas prácticas médicas.

■ Análisis Técnico, Ético, Social, Ambiental

Todo proyecto, ya sea tecnológico, social o de investigación, opera siempre bajo un conjunto de restricciones internas y externas que condicionan su éxito. De acuerdo con el Project Management Institute, las restricciones clásicas se agrupan en alcance, tiempo, costo, calidad, recursos y riesgo [9], pero en la práctica también deben considerarse las dimensiones éticas, legales, sociales, ambientales y laborales, especialmente cuando se trabaja con datos de pacientes y con modelos de IA aplicados a la salud.

En el caso del proyecto de modelos predictivos en histopatología del INEM, estas dimensiones se concretan de la siguiente manera:

1. Análisis Técnico

Desde el punto de vista técnico, el proyecto se enfrenta al manejo de whole-slide images (WSI) de gran tamaño (1–8 GB por lámina), con variaciones de magnificación, resolución y formato (SVS, NDPI, MRXS, TIFF), lo que exige un pipeline robusto para la lectura, segmentación de tejido, extracción de parches, normalización del color y almacenamiento eficiente de los datos.

Además, el modelo TR-MAMIL funciona bajo un esquema de multiple instance learning: cada lámina se descompone en miles de parches, de los que se extraen

vectores de características mediante una ResNet truncada; esos vectores se agrupan en “bolsas” por paciente y se procesan con un módulo de atención multicapa para predecir el riesgo global. Esto implica tomar decisiones técnicas sobre tamaño de parche, número de parches por lámina, tasa de aprendizaje, criterio de parada temprana y métricas de selección del modelo (por ejemplo, AUROC y F1).

Otra limitación técnica importante es la disponibilidad de etiquetas de alta calidad. El modelo aprende de la clasificación alto/bajo riesgo y, potencialmente, de variables moleculares como TMB, pero estas etiquetas dependen de la interpretación histopatológica y de pruebas de laboratorio que pueden variar entre centros. No puedo confirmar el nivel exacto de concordancia entre patólogos en la cohorte del INEM, porque esa información no aparece en los materiales compartidos, pero los estudios revisados muestran acuerdos moderados a altos cuando se usan paneles de expertos y criterios estandarizados.

2. Análisis Ético

El uso de imágenes histológicas digitales para el diagnóstico asistido por inteligencia artificial implica consideraciones éticas esenciales. En primer lugar, las muestras histopatológicas constituyen datos biomédicos sensibles y requieren estrictas medidas de confidencialidad, anonimización y control de acceso, siguiendo la **Ley de Protección de Datos Personales del Perú (Ley N.^º 29733)**. Esto es consistente con lineamientos internacionales como HIPAA y GDPR, que establecen estándares para la gestión segura de datos clínicos [10].

Asimismo, el proceso de digitalización y uso de imágenes debe estar respaldado por consentimiento informado del paciente o por mecanismos institucionales de autorización para uso secundario en investigación. La ausencia de estos procesos podría representar vulneración ética y legal [11].

Además, los modelos de IA tienen el riesgo de reproducir sesgos derivados del dataset de entrenamiento. En medicina, esto puede resultar en decisiones diagnósticas sesgadas o inconsistentes, afectando la equidad en la atención [12]. Por ello, se requiere validación de los modelos con datos representativos y revisión por parte de especialistas humanos, recordando que los sistemas de IA no deben reemplazar al patólogo, sino complementar su trabajo [13].

Finalmente, la explicabilidad es crucial. Modelos como TR-MAMIL implementan mecanismos de atención que permiten identificar regiones relevantes para la predicción, facilitando la interpretación clínica [14]. Esta transparencia es fundamental para garantizar confianza y aceptabilidad en la práctica médica.

3. Análisis Social

El cáncer de endometrio constituye una de las neoplasias ginecológicas más frecuentes, afectando principalmente a mujeres en edad adulta y con implicancias significativas en su bienestar físico, emocional y social. La implementación de herramientas de apoyo diagnóstico basadas en IA puede reducir tiempos

de espera, mejorar la precisión de la clasificación tumoral y, en consecuencia, acelerar el acceso a tratamiento oportuno. Esto contribuye a disminuir la mortalidad asociada a la enfermedad [15].

Asimismo, los sistemas de diagnóstico asistido pueden aliviar la carga laboral de los patólogos, especialmente en instituciones como el INEN, donde el volumen de muestras es elevado. Esto permite redistribuir recursos humanos y mejorar la eficiencia global del servicio de anatomía patológica, beneficiando a miles de pacientes anualmente.

La disponibilidad futura de herramientas digitales también puede democratizar el acceso a diagnósticos más precisos en regiones alejadas, reduciendo desigualdades en salud.

4. Análisis Ambiental

Desde la perspectiva ambiental, la digitalización de láminas histológicas contribuye a la reducción del uso de reactivos químicos, láminas físicas y espacio de almacenamiento, disminuyendo la huella ambiental de los servicios de anatomía patológica. Sin embargo, también implica la necesidad de gestionar adecuadamente el consumo energético asociado a los servidores, estaciones de trabajo y dispositivos de procesamiento de imágenes.

El impacto ambiental indirecto puede mitigarse mediante estrategias como la optimización del procesamiento computacional, uso de algoritmos eficientes y la prolongación del ciclo de vida del hardware mediante mantenimiento y reutilización responsable [16].

4 Marco Teórico

A continuación, se especificará los diferentes estados de arte que hemos utilizado como referencia para nuestro proyecto.

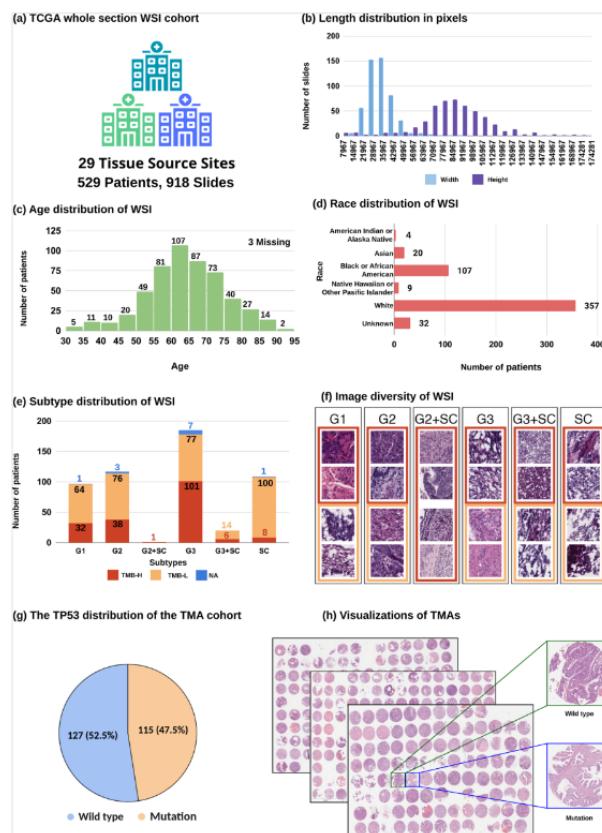
- **Deep learning for endometrial cancer subtyping and predicting tumor mutational burden from histopathological slides. [4]**

El problema principal que aborda este estudio es la necesidad de una comprensión más profunda de la Carga Mutacional Tumoral (TMB) en el Cáncer de Endometrio (CE) para la planificación de terapias personalizadas, especialmente en la inhibición de puntos de control inmunitario (ICI). El diagnóstico tradicional de CE se basa en la morfología tumoral y el grado nuclear. Sin embargo, los métodos tradicionales para predecir la TMB (como la secuenciación de exomas o genomas completos) son costosos y a menudo no están disponibles en entornos clínicos. El estudio identifica una brecha en la investigación con respecto a la clasificación de CE agresivo y no agresivo, y la predicción de TMB directamente a partir de Imágenes de Diapositivas Completas (WSI) teñidas con Hematoxilina y Eosina (H&E).

- **Base de Datos Utilizada**

El modelo se evaluó en dos cohortes de pacientes:

- **Cohorte The Cancer Genome Atlas (TCGA):**
 - ◊ Se utilizaron **918 WSI** anónimas de sección completa teñidas con **H&E**, recolectadas de **529 pacientes**.
 - ◊ El estado de **TMB** (TMB-alto o TMB-bajo) se determinó originalmente mediante resultados de **Secuenciación de Próxima Generación (NGS)**.
- **Cohorte Tissue Microarray (TMA):**
 - ◊ Una cohorte independiente retrospectiva de **242 núcleos de tejido** de CE.
 - ◊ Se utilizó para predecir el estado de la mutación **TP53** (*tipo salvaje* vs. *mutación*).



- **Implementación:**
 - ◊ ResNet-50 Truncado para la clasificación de Carcinoma Endometrial (CE) agresivo y no agresivo.
 - ◊ ResNet-152 Truncado para la predicción de Tumor Mutational Burden (TMB) y TP53.
- **Ventaja Clave:** Este enfoque superó al ResNet original, logrando una mejora promedio del 10 % en las métricas y siendo un 21 % más rápido en el tiempo de entrenamiento.

2. Módulo de Atención Multicapa MIL (MAMIL)

- Consiste en un módulo de Aprendizaje de Instancia Múltiple (*MIL*) con **atención multicapa**.
- Está diseñado para **identificar automáticamente regiones informativas** en la diapositiva, tomando en cuenta los **parches vecinos** para una representación de características más diversa y completa.
- El uso de atención elimina la necesidad de anotación manual de las WSI.

3. Integración de Covariable

- Se integró la información de **género** como una covariable de factor estable con las características de nivel de diapositiva.
- Esta integración tiene como objetivo **refinar la puntuación de predicción de probabilidad final**, permitiendo al modelo aprender relaciones más generalizadas y complejas para mejorar el rendimiento.

4. Estrategias de Selección de Modelos y Early Stopping

- Se implementaron mecanismos de **detención temprana** (*early stopping*) y **selección de modelos** para mejorar la generalizabilidad y mitigar el sobreajuste (*overfitting*).
- **Métricas de Selección:**
 - ◊ **F1-score:** Para la clasificación de subtipos y la predicción de TMB en CE no agresivo.
 - ◊ **Cross-Entropy:** Para la predicción de TMB en CE agresivo y TP53 en la cohorte TMA.

• Técnicas de Pre-procesamiento

Las WSI fueron sometidas a las siguientes etapas de pre-procesamiento:

- **Carga y Submuestreo:** La imagen se carga y se submuestra (e.g., 32×).
- **Segmentación de Tejido:** Conversión del espacio de color RGB a HSV para generar una máscara binaria de las regiones de tejido.
- **Refinamiento de Máscara:** Aplicación de desenfoque mediano y operaciones de cierre morfológico para refinar la máscara.
- **Extracción de Parches:** Extracción de parches de 256 × 256 píxeles de los contornos de primer plano segmentados.

• Resultados Hallados

El framework TR-MAMIL superó consistentemente a siete enfoques de aprendizaje profundo de última generación (SOTA), incluyendo ClassicMIL, CLAM y TransMIL.

Cuadro 1: Resultados de Rendimiento del Framework TR-MAMIL

Tarea de Predicción	Métrica	Rendimiento de TR-MAMIL	Observaciones
Clasificación CE Agresivo vs. No Agresivo	AUROC	$0,88 \pm 0,05$ (88 %)	Obtuvo la mayor Precisión (<i>Accuracy</i>) (0.89) y Sensibilidad (0.93). La asociación con el subtipo real fue extremadamente fuerte ($p < 0,001$).
Predicción de TMB (Subtipo Agresivo)	AUROC	$0,82 \pm 0,13$ (82 %)	Obtuvo el <i>MeanSS</i> más alto (0.73). La asociación con el estado de TMB real fue extremadamente fuerte ($p < 0,001$).
Predicción de TMB (Subtipo No Agresivo)	AUROC	$0,56 \pm 0,08$	Logró la mejor Sensibilidad (0.76). La asociación con el estado de TMB real fue fuerte ($p < 0,01$).
Predicción de TP53 (Cohorte TMA)	AUROC	$0,78 \pm 0,04$ (78 %)	Obtuvo la mejor Precisión (78 %), Sensibilidad (70 %) y Especificidad (86 %).

El análisis de Kaplan-Meier demostró la capacidad de TR-MAMIL para diferenciar a los pacientes con supervivencia global (OS) y supervivencia específica de la enfermedad (DSS) más prolongadas en el CE agresivo, con diferencias significativas ($p < 0,05$ para OS y $p < 0,01$ para DSS). Además, el framework pudo distinguir los resultados de supervivencia libre de enfermedad (DFS) utilizando predicciones de TP53 con una diferencia significativa ($p < 0,05$).

- **Modelos predictivos en histopatología: Aplicación de Deep Learning [5]**
Este documento realizado por Daniela Melgar Arauco es una presentación sobre la aplicación de Deep Learning (Aprendizaje Profundo) para modelos predictivos en histopatología, centrándose en un proyecto de investigación o informe que aplica el modelo TR-MAMIL al Cáncer de Endometrio. [6]

A continuación, se resume la información más relevante:

- **Fundamento del Deep Learning (DL):** Es una rama avanzada de la Inteligencia Artificial que utiliza Redes Neuronales Artificiales (RNA) para el reconocimiento de patrones invisibles al ojo humano.
- **Deep Learning en Histopatología:** El proceso general incluye la WSI (Whole-Slide Image) como Input, el análisis y clasificación a través de la Red Neuronal Artificial, y un Output que proporciona un diagnóstico (Benigno/Maligno) y/o un pronóstico (supervivencia).[3]

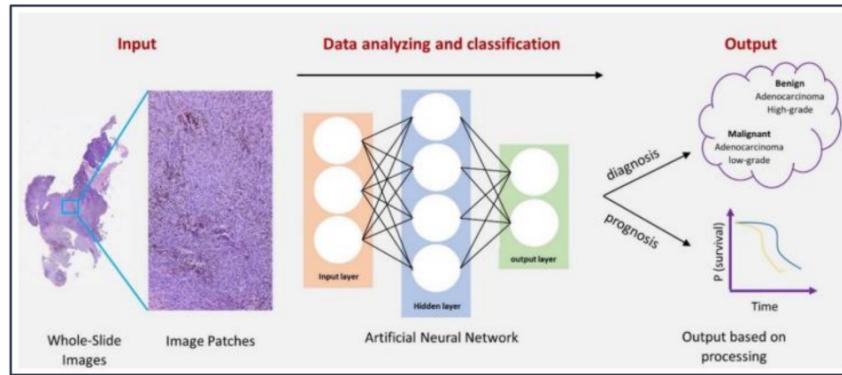


Figura 2: Visión general del proceso de deep learning aplicado a histopatología.

Demostrar el valor del deep learning como herramienta de apoyo en el ámbito histopatológico, especialmente en contextos (como el peruano) donde las pruebas moleculares (necesarias para la clasificación de riesgo) no están disponibles o son tardías.

- **Modelo de Deep Learning: TR-MAMIL**

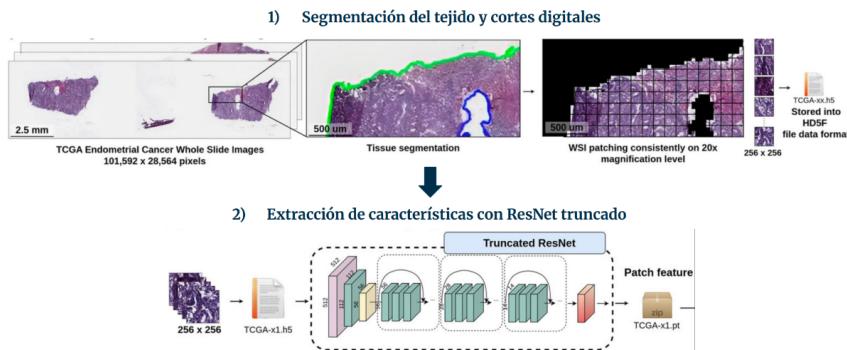


Figura 3: Modelo de Deep Learning: TR-MAMIL.

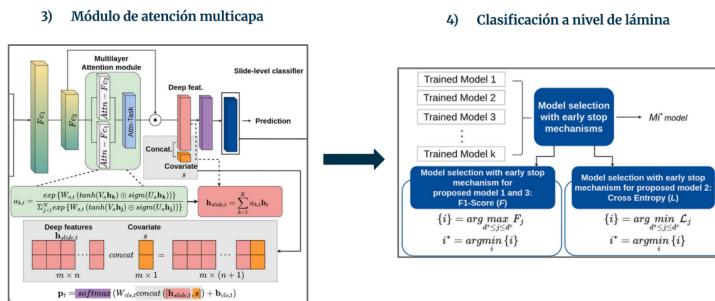


Figura 4: Modelo de Deep Learning: TR-MAMIL.

- **Proceso de Entrenamiento del Modelo TR-MAMIL** El proceso sigue las siguientes fases clave:

- **Extracción de Features:** Se utiliza una **ResNet truncada** para extraer características profundas de los parches de imagen. Cada parche se convierte en un **vector de 1024D** (1024 dimensiones).

- **Construcción de Bolsas:** La WSI (Whole-Slide Image) completa se representa como una "bolsa" (*bag*) que contiene el conjunto de vectores de los parches extraídos del paciente.
 - **Entrenamiento del Modelo:** El modelo TR-MAMIL se entrena recibiendo la "bolsa" como entrada y produciendo una salida de **alto/bajo riesgo**.
 - **Optimización:** El entrenamiento se realiza utilizando el optimizador **Adam**, un método que corrige al modelo durante el aprendizaje.
 - **Validación:** Durante la validación, se revisa si el modelo está aprendiendo a generalizar o si solo está memorizando los casos del conjunto de entrenamiento.
 - **Test Independiente:** Finalmente, el modelo se evalúa en un conjunto de test independiente, reportando métricas clave de desempeño:
 - ◊ AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic curve)
 - ◊ Sensibilidad
 - ◊ Especificidad
 - **Resultados** Una característica clave del modelo TR-MAMIL es su capacidad para generar **Heatmaps de Atención**. Estos *heatmaps* muestran gráficamente las **regiones de la lámina que el modelo consideró más importantes** para clasificar el riesgo. Los *heatmaps* se superponen sobre la lámina original para que el patólogo pueda visualizar dónde el modelo "**miró**", lo que aumenta la interpretabilidad y es crucial para la utilidad clínica preliminar del sistema.
- **Cancer Cell Classification Based on Morphological Features of 3D Phase Contrast Microscopy Using Deep Neural Network [7]**
- **Problema Abordado**

Este estudio realizado por Misun Kang y Jungyoon Kim se centra en el desafío de clasificar células cancerosas basándose en sus **características morfológicas**, las cuales son un indicador relevante del comportamiento metastásico. La técnica de observación empleada es la **Microscopía de Contraste de Fase 3D (PCM)**, una modalidad de imagen frecuentemente utilizada para la observación a largo plazo de procesos multicelulares de células vivas, debido a que evita la fototoxicidad y el fotoblanqueamiento. Sin embargo, el análisis de estas imágenes se dificulta por características inherentes a la técnica, tales como la **iluminación no uniforme** y los **anillos de interferencia del contraste de fase**.
 - **Base de Datos Utilizada**

La metodología propuesta se aplica a imágenes de **Microscopía de Contraste de Fase 3D (PCM)**. El fragmento del documento consultado no especifica el nombre concreto de la base de datos de células cancerosas, ni el número de muestras o líneas celulares utilizadas.
 - **Metodología Utilizada**

Los autores proponen una metodología robusta para la clasificación de células cancerosas que integra el análisis morfológico de las imágenes de PCM 3D con técnicas avanzadas de aprendizaje automático.

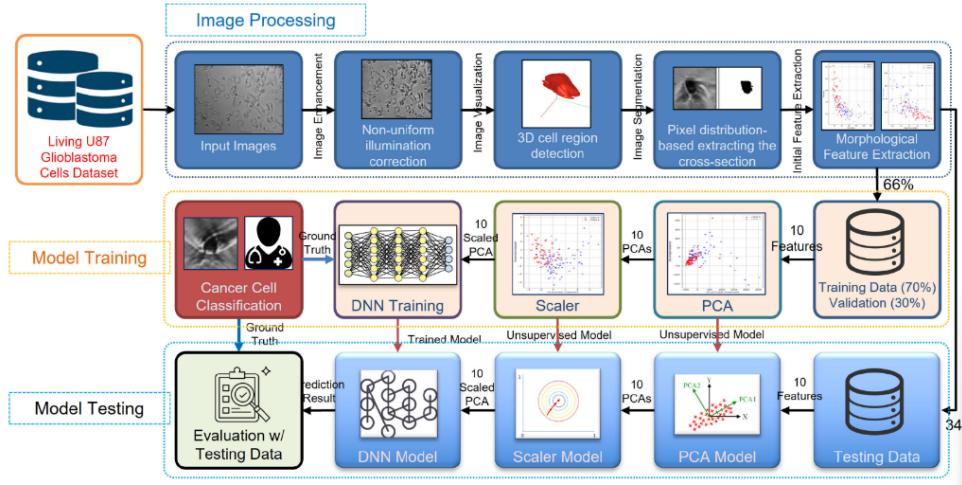


Figura 5: La visión general de la metodología propuesta por Misun Kang y Jungyoon Kim.

- **Modelo Principal y Técnicas de Análisis**
 - ◊ **Modelo Principal:** Una Red Neuronal Profunda (DNN) se utiliza como el clasificador central para la toma de decisiones basada en las características extraídas.
 - ◊ **Técnica de Caracterización:** Se integra el Análisis de Componentes Principales Escalado (SPCA) (*Scaled Principal Component Analysis*) en el framework de la DNN para asistir en la clasificación de las células cancerosas.
- **Preprocesamiento y Corrección de Imagen**

Para mitigar las dificultades inherentes a la técnica PCM, la metodología incluye un paso esencial:

 - ◊ **Corrección de Iluminación No Uniforme:** Se aplica inicialmente una corrección de iluminación no uniforme que se basa en la **información del histograma** de las imágenes. Este proceso es crucial para corregir el brillo inestable y asegurar la calidad de los datos de entrada al modelo.
- **Resultados Hallados**

El resultado principal del trabajo es la **propuesta de la metodología** basada en DNN y SPCA para la clasificación exitosa de las células cancerosas mediante el análisis de imágenes PCM 3D. El resumen del artículo no proporciona los resultados numéricos específicos ni las métricas de rendimiento (como la precisión o el valor AUROC) que fueron alcanzados por el modelo.

■ **A novel deep learning-based 3D cell segmentation framework for future image-based disease detection [8]**

• **Problema Abordado**

El estudio realizado por Andong Wang, Qi Zhang, Yang Han, Sean Megason, Sahand Hormoz, Kishore R. Mosaliganti, Jacqueline C. K. Lam y Victor O. K. Li, aborda los desafíos críticos en la **segmentación de instancias celulares**

3D, un proceso fundamental para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades basadas en imágenes. Los dos problemas principales identificados son:

1. **Baja Precisión en Células Agrupadas:** Dificultad para segmentar con exactitud **células densamente empaquetadas** en imágenes de membrana celular 3D, lo que resulta en la adhesión de las instancias celulares tras la segmentación semántica.
2. **Baja Robustez:** La dependencia de los métodos existentes en el **ajuste manual** de múltiples hiperparámetros, lo que disminuye la robustez y la portabilidad al aplicar a nuevos conjuntos de datos.

• Base de Datos Utilizada

La metodología fue probada y validada en **cuatro conjuntos de datos** distintos de imágenes de membrana celular 3D, que abarcan células animales y vegetales, demostrando la versatilidad del *framework* propuesto:

- **HMS:** Células animales de pez cebra (*Zebrafish cells*).
- **ATAS:** Células de plantas (células madre apicales de *Arabidopsis thaliana*).
- **LRP:** Células de plantas (células de raíces laterales de *Arabidopsis thaliana*).
- **Ovules:** Células de plantas (células de óvulos de *Arabidopsis thaliana*).

• Metodología Utilizada

Los autores proponen **3DCellSeg**, un *framework* novedoso y eficiente de aprendizaje profundo para la segmentación de instancias celulares 3D, caracterizado por su robustez y el requerimiento de un único hiperparámetro.

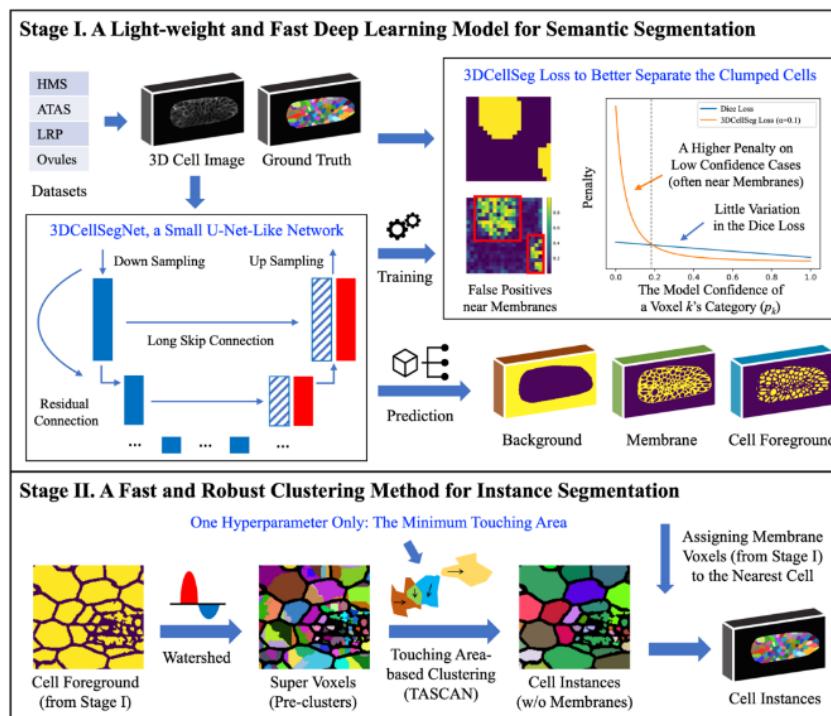


Figura 6: 3DCellSeg: un proceso liviano, rápido y robusto de dos etapas para la segmentación de células en 3D.

La metodología se estructura en dos etapas principales:

1. **Segmentación Semántica** Esta etapa utiliza una Red Neuronal Convolutional (CNN) para clasificar cada vóxel de la imagen en tres categorías: primer plano celular (*foreground*), membrana o fondo (*background*).
 - **Tecnología: 3DCellSegNet:** Una red neuronal convolucional ligera diseñada específicamente para la tarea, con un tamaño reducido (~ 5 MB), que garantiza una alta eficiencia computacional.
 - **Técnica: 3DCellSeg Loss:** Una función de pérdida **personalizada** que extiende la *Dice Loss* tradicional. Esta función añade penalizaciones de peso a los vóxeles cercanos a las membranas, suprimiendo la segmentación del primer plano celular en estas regiones críticas y **abordando la adhesión** de células agrupadas.
 2. **Segmentación de Instancia (Clustering)** Esta fase es responsable de separar las células individuales (instancias) basándose en los resultados de la Etapa I, minimizando la dependencia de hiperparámetros.
 - **Técnica de Agrupación (Clustering): TSCAN** (*Touching Area-based Spatial Clustering of Applications with Noise*). Este algoritmo utiliza el **área de contacto** entre los super vóxeles previamente segmentados para separar las instancias celulares.
 - **Robustez Clave:** TSCAN solo requiere la **configuración de un único hiperparámetro** (el área de contacto mínima), lo que confiere una robustez significativamente mayor al *framework* en comparación con otros métodos que requieren ajustes manuales complejos.
- **Resultados Hallados** El *framework* 3DCellSeg demostró un rendimiento superior y una mayor robustez frente a los modelos de referencia (*baselines*) en la mayoría de los conjuntos de datos utilizados.
 - **Precisión Global Superior:** 3DCellSeg superó a los modelos de la competencia en tres de los cuatro conjuntos de datos, logrando una alta precisión (*Overall Accuracy*) en **ATAS** (95,6 %), **HMS** (76,4 %) y **LRP** (74,7 %).
 - **Eficiencia Computacional:** El uso de **3DCellSegNet** (modelo ligero de ~ 5 MB) resultó en una reducción del tiempo de inferencia de entre el **50 %** y el **70 %** en los conjuntos de datos de plantas, validando su eficiencia.
 - **Robustez Comprobada:** La metodología demostró ser más robusta, especialmente en situaciones con un **gran número de instancias celulares** (100-300 células por corte), donde superó notablemente a los modelos basados en detección de objetos (ej. Mask R-CNN).
 - **Potencial Futuro:** Los resultados posicionan a 3DCellSeg como una herramienta de alto potencial para el futuro diagnóstico de enfermedades basadas en imágenes, incluyendo aplicaciones en la clasificación y detección de cáncer.

5 Especificación de Requerimientos

- Casos de Uso del Sistema

Este sección presenta los Casos de Uso realizados en el proyecto, que traducen los **Requisitos Funcionales (RF)** y **No Funcionales (RNF)** en interacciones concretas entre actores y sistema. Cada caso de uso define su propósito, actores involucrados, precondiciones, flujo principal (cuando corresponda), escenarios alternos y postcondiciones, además de criterios de aceptación. Se garantiza la trazabilidad bidireccional con los RF/RNF establecidos en esta sección, facilitando su validación y sirviendo de base para el diseño del sistema.

Casos de uso (relacionados con preparación de datos).

RF-01: Clasificar Células

Actor Principal: Técnico de Laboratorio.

Precondiciones: El sistema tiene un panel de marcadores configurable.

Flujo Principal:

1. El usuario inicia el proceso de clasificación.
2. El sistema identifica la morfología celular y clasifica los grupos celulares mediante el análisis de proteínas y marcadores de núcleo, membrana y tinciones.
3. El sistema devuelve una etiqueta por célula junto con su probabilidad.
4. El usuario exporta los conteos por clase.

Postcondiciones: El sistema genera un archivo en formato CSV o JSON con los conteos por clase.

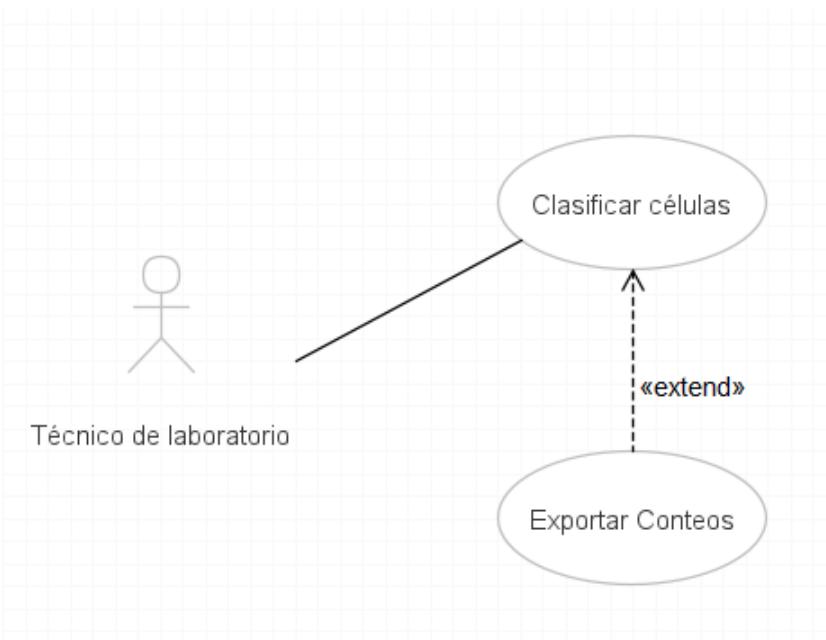


Figura 7: RF-01: Clasificar Células

RF-02: Procesar Imagen .vsi

Actor Principal: Técnico de Laboratorio.

Precondiciones: El sistema tiene umbrales por marcador configurables.

Flujo Principal:

1. El usuario carga una imagen en formato .vsi.

2. El sistema procesa la imagen para determinar si una célula es positiva o negativa según el tamaño e intensidad de píxeles definidos.
3. El sistema presenta los resultados.

Postcondiciones: El sistema genera una matriz de confusión para el caso procesado.

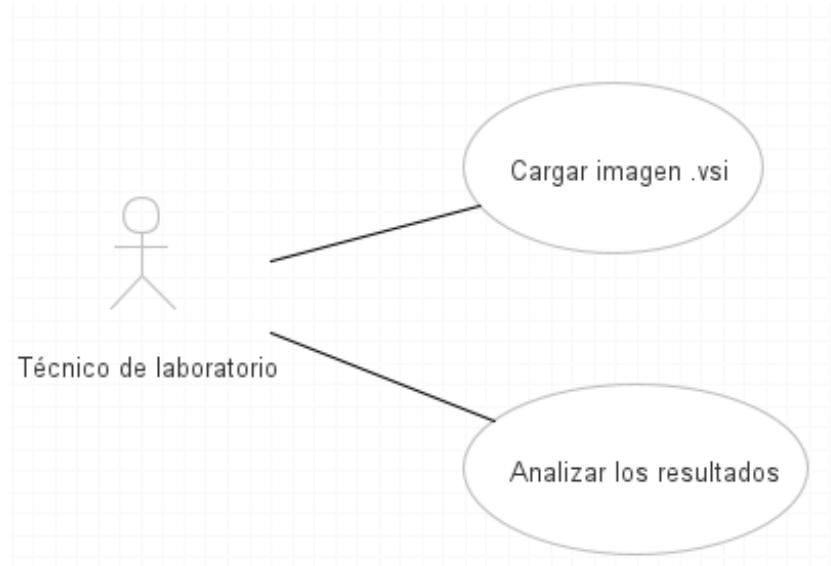


Figura 8: RF-02: Procesar Imagen .vsi

RF-03: Gestionar ROIs y Navegar

Actor Principal: Técnico de Laboratorio.

Precondiciones: Se está visualizando una imagen en el sistema.

Flujo Principal:

1. El usuario crea múltiples ROIs.
2. El usuario renombra una ROI.
3. El usuario mueve una ROI.
4. El usuario alterna entre ROIs.
5. El usuario elimina una ROI.
6. El usuario navega por la imagen utilizando el zoom 20x y 40x.

Postcondiciones: Las acciones se completan sin pérdida de información; el sistema registra un historial por sesión.

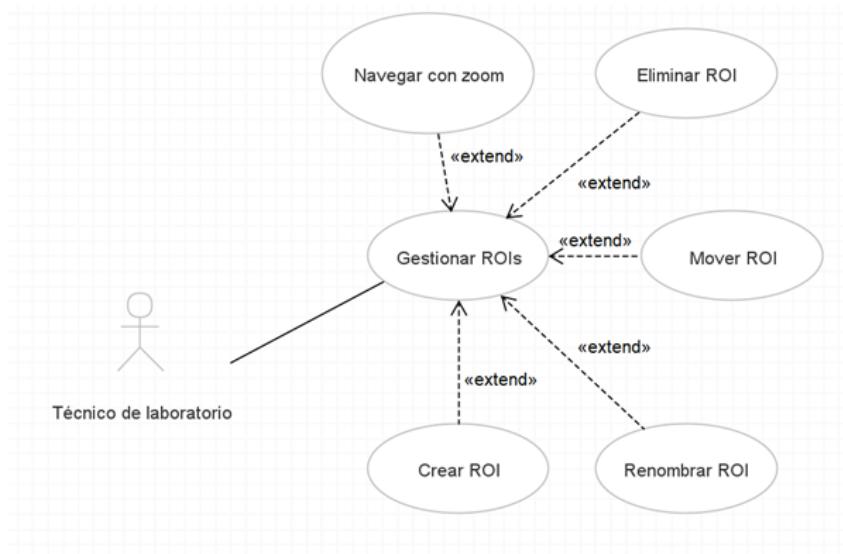


Figura 9: RF-03: Gestión de ROIs

RF-04: Diferenciar Tipos Celulares*Actor Principal:* Técnico de Laboratorio.*Precondiciones:* Se ha cargado una imagen que contiene células tumorales e infiltrado linfocitario.*Flujo Principal:*

1. El usuario inicia el análisis de diferenciación.
2. El sistema diferencia células tumorales del infiltrado linfocitario basándose en rasgos morfométricos (tamaño nuclear, N/C, vecindad, patrón de cromatina).
3. El sistema evita contabilizar linfocitos PD-L1+ en el TPS tumoral.

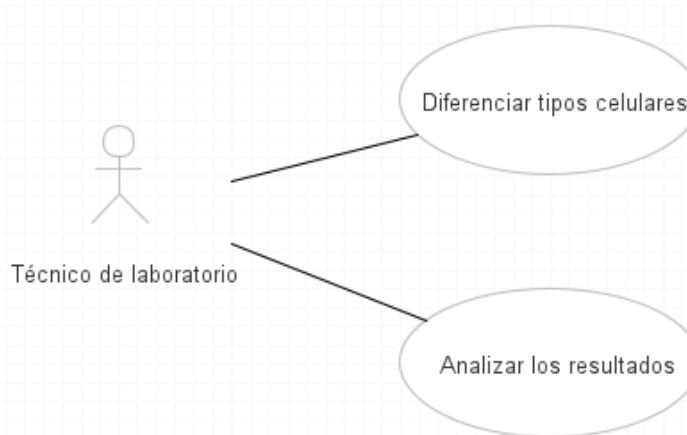
Postcondiciones: Reporte separa TPS tumoral del IC (immune cells).

Figura 10: RF-04: Diferenciación tumoral vs IC

RF-05: Seleccionar ROIs (manual y automático)*Actor Principal:* Técnico de Laboratorio.*Precondiciones:* Imagen visualizándose.*Flujo Principal:*

1. Auto-detección de regiones tisulares para crear ROIs.
2. Edición manual de ROIs generadas automáticamente.
3. Crear, renombrar, mover o eliminar ROIs manuales.
4. Usar deshacer/rehacer.

Postcondiciones: ROIs definidas sin pérdida de información por la edición.

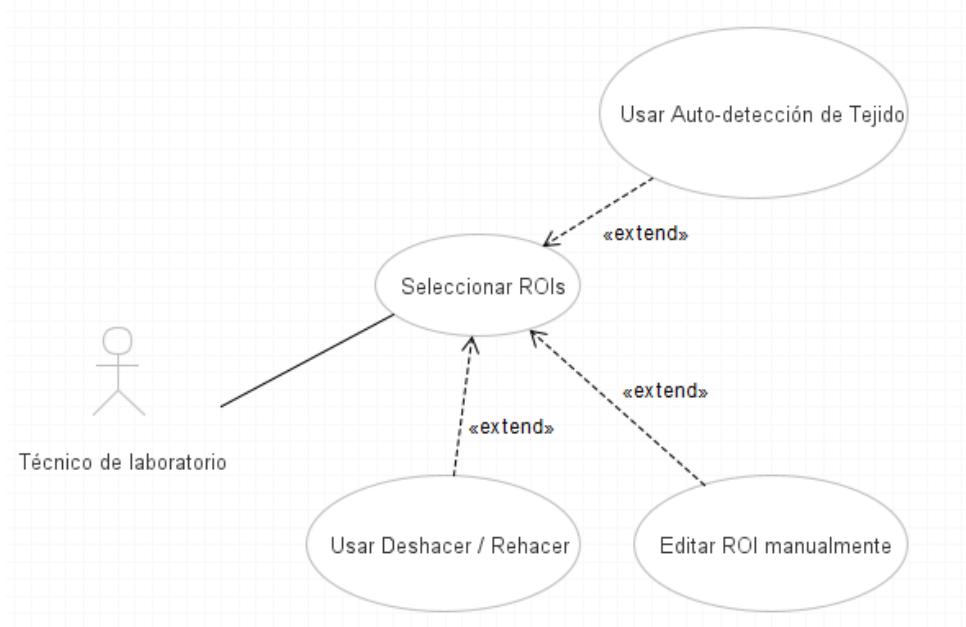


Figura 11: RF-05: Selección de ROIs

RF-06: Filtrar Artefactos

Actor Principal: Técnico de Laboratorio.

Precondiciones: Imagen con artefactos; catálogo configurable.

Flujo Principal:

1. Aplicar filtros para excluir burbujas, pliegues o blur.
2. Procesar con morfología matemática u otros filtros.
3. Activar vista de máscara de exclusión.

Postcondiciones: Artefactos identificados y enmascarados para excluirlos.

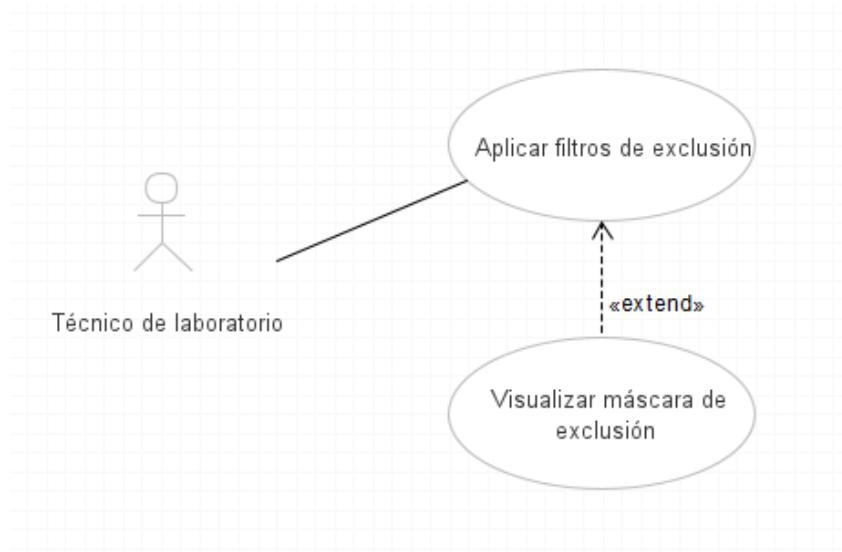


Figura 12: RF-06: Filtros de exclusión

RF-07: Corregir Clasificaciones

Actor Principal: Técnico de Laboratorio.

Precondiciones: Un análisis de clasificación ha sido ejecutado.

Flujo Principal:

1. Abrir módulo de validación visual.
2. Revisar por celdas/tiles.
3. Corregir clasificaciones ambiguas.
4. Registrar correcciones como retroalimentación.
5. Exportar correcciones.

Postcondiciones: Log por usuario y tiempo; exporte JSON para re-entrenos.

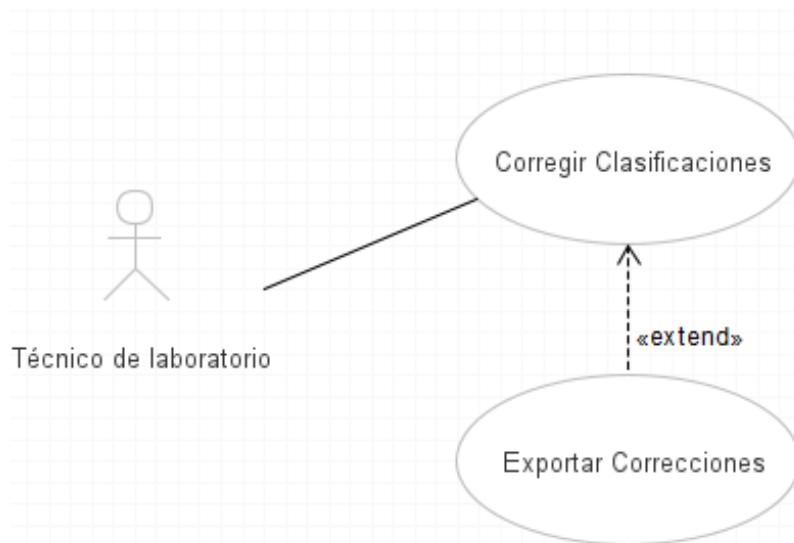


Figura 13: RF-07: Validación y corrección

RF-08: Segmentar Contornos Celulares

Actor Principal: Técnico de Laboratorio.

Precondiciones: Imagen visualizándose.

Flujo Principal:

1. Iniciar segmentación automática.
2. Segmentar contornos con aprendizaje profundo.
3. Mostrar overlay en tiempo real.
4. Ejecutar segmentación por lotes (batch) en una ROI.

Postcondiciones: Contornos de la ROI segmentados.

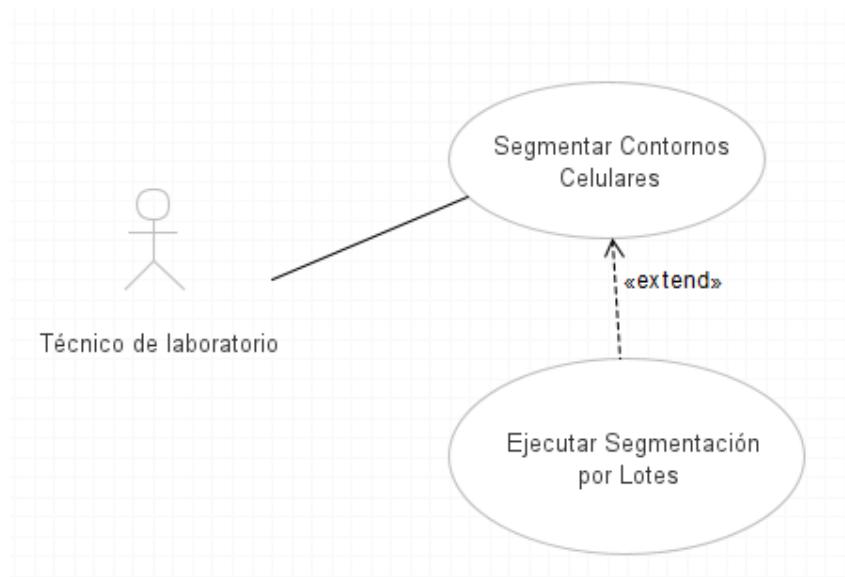


Figura 14: RF-08: Segmentación de contornos

RF-09: Iniciar Sesión en el Sistema

Actor Principal: Técnico de Laboratorio.

Precondiciones: Usuario en la pantalla de inicio.

Flujo Principal:

1. Introducir usuario y contraseña.
2. Validación de credenciales para dar acceso.

Postcondiciones: Acceso autorizado; bloqueo tras 5 fallos; cierre por inactividad configurable.

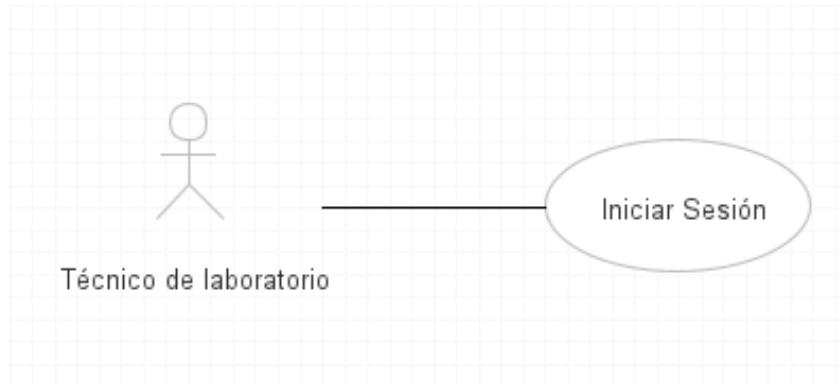


Figura 15: RF-09: Autenticación

RF-10: Buscar un Caso

Actor Principal: Técnico de Laboratorio.

Precondiciones: Sesión iniciada; en panel principal.

Flujo Principal:

1. Visualizar panel con casos/imágenes recientes.
2. Buscar por nombre o ID; filtrar por marcador/fecha.
3. Seleccionar un caso de los resultados para abrirlo.

Postcondiciones: Se muestra la imagen correspondiente al caso seleccionado.

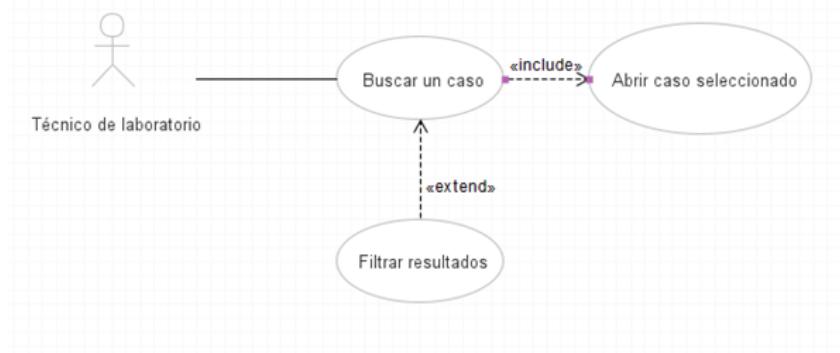


Figura 16: RF-10: Búsqueda de casos

■ Requerimientos Funcionales y No Funcionales

Cuadro 2: Requisitos Funcionales y No Funcionales

ID	Tipo	Requisito	Criterios de aceptación	Prioridad	Verificación
RF-01	Funcional	Identificar morfología celular y clasificar grupos celulares mediante análisis de proteínas y marcadores de núcleo y membrana.	Panel de marcadores configurable; etiqueta y probabilidad por célula; exporta conteos por clase en CSV/JSON.	M	Caso de prueba con 3 paneles distintos; validar exportaciones y consistencia de etiquetas.
RF-02	Funcional	Procesar imágenes .vsi y determinar células positivas/negativas según tamaño e intensidad de píxeles.	Lector .vsi validado con 3 lotes; umbrales por marcador configurables; matriz de confusión por caso.	M	Abrir y procesar 10 archivos .vsi; comparar resultados con etiquetas de referencia.
RF-03	Funcional	Permitir crear, renombrar, mover, alternar y eliminar múltiples ROIs y navegar con zoom 20x/40x.	Crear ≥ 3 ROIs; revertir y alternar y alternar y aumentos en ≤ 2 s/acción; sin pérdida de información; historial de acciones.	M	Prueba de usabilidad cronometrada con 5 usuarios; registro de acciones verificado en bitácora.
RF-04	Funcional	Diferenciar células tumorales del infiltrado linfocitario usando rasgos morfométricos y excluir linfocitos IC. PD-L1+ del TPS tumoral.	Regla de exclusión de linfocitos en TPS; reporte separa TPS tumoral vs IC.	M	Comparar conteos TPS vs IC en 3 sets validados por patólogo; revisar reglas de exclusión.

ID	Tipo	Requisito	Criterios de aceptación	Prioridad	Verificación
RF-05	Funcional	Permitir selección manual y automática de ROIs con crear/ renombrar/ mover/ eliminar.	Auto-detección de regiones tisulares; edición manual sin pérdida; deshacer/rehacer ilimitado en sesión.	M	Crear/ editar/ eliminar 5 ROIs en secuencia y recuperar estados con deshacer/rehacer.
RF-06	Funcional	Aplicar filtros de exclusión de artefactos (morfología matemática/otros) para descartar burbujas, pliegues y áreas borrosas.	Catálogo de artefactos configurable; vista de máscara de exclusión; precisión de exclusión $\geq 90\%$ en set de referencia.	M	Medir precisión de exclusión en dataset anotado; revisión visual de máscaras en 20 tiles.
RF-07	Funcional	Incluir módulo de validación visual para corrección manual de clasificaciones y registrar correcciones como retroalimentación.	Interfaz de revisión por celdas/tiles; log de correcciones por usuario/tiempo; exportación JSON para re-entrenos.	M	Ejecutar flujo de corrección en 30 celdas; verificar archivo JSON y trazabilidad por usuario.
RF-08	Funcional	Segmentar automáticamente contornos celulares con aprendizaje profundo entrenado en muestras anotadas.	IoU medio $\geq 0,70$ en validación; overlay en tiempo real; procesamiento batch por ROI dentro de los límites de rendimiento.	M	Evaluuar IoU en set de validación; inspección visual de overlays; medir tiempos por ROI.

ID	Tipo	Requisito	Criterios de aceptación	Prioridad	Verificación
RF-09	Funcional	Mostrar pantalla de inicio con autenticación (usuario/contraseña) y acceso solo a personal autorizado.	Bloqueo tras 5 intentos fallidos; cierre por inactividad configurable; registro de inicios/cierres de sesión.	M	Pruebas de autenticación y bloqueo; revisión de logs; verificación de timeouts.
RF-10	Funcional	Mostrar panel con casos recientes y barra de búsqueda por nombre de paciente o ID.	Lista de últimos 10 casos; búsqueda ↓1 s en índice local; filtros por marcador/fecha.	M	Poblar 200 casos y medir latencia de búsqueda y respuesta de filtros.
RNF-01	No Funcional	Mantener tiempos de respuesta interactivos en operaciones críticas.	Abrir .vsi (3 GB) < 15 s; rendirizar ROI $512 \times 512 \mu\text{m}$ < 2; previusualización de primer entrenamiento < 5.	M	Pruebas de rendimiento cronometradas en hardware objetivo; registrar resultados.
RNF-02	No Funcional	Alcanzar exactitud y confiabilidad adecuadas para estudios médicos.	F1 macro $\geq 0,90$ (internal) y $\geq 0,85$ (external); IC 95 %; matriz de confusión por clase.	M	Validación cruzada y evaluación externa; generar reportes automáticos con métricas e IC.

ID	Tipo	Requisito	Criterios de aceptación	Prioridad	Verificación
RNF-03	No Funcional	Asegurar reproducibilidad y trazabilidad completas de resultados.	Resultados idénticos con mismo protocolo; registrar hash SHA-256 de imagen+config; ID único, usuario y timestamp.	M	Ejecutar mismo protocolo 3 veces; comparar hashes y salidas; auditar bitácora.
RNF-04	No Funcional	Garantizar usabilidad y aprendizaje rápido para usuarios nuevos.	TTras \leq 4 h de training, \leq 2 errores/h; tareas básicas completadas en \leq 10 min.	C	Prueba con 5 usuarios novatos bajo guion de tareas; registrar errores/tiempos.
RNF-05	No Funcional	Proveer navegación fluida (zoom/paneo) en imágenes grandes a 20x/40x.	Latencia de interacción < 100 ms; FPS \geq 30 durante desplazamiento en ROI estándar.	M	Medición de latencia/FPS con herramientas de profiling en 10 escenas.
RNF-06	No Funcional	Permitir integración vía API con plataformas de patología digital y HIS/LIS.	Endpoints REST documentados; mapeo a IDs de paciente/caso; contratos versionados.	C	Prueba de integración con sandbox; validación de contratos y códigos de estado.
RNF-07	No Funcional	Asignar identificador único a cada resultado vinculando imagen, parámetros, versión y usuario.	UUID v4 por análisis; búsqueda por UUID; trazabilidad en exportaciones.	M	Generar 50 análisis y verificar unicidad/recuperación por UUID.

ID	Tipo	Requisito	Criterios de aceptación	Prioridad	Verificación
RNF-08	No Funcional	Realizar respaldos automáticos cada 5 min y recuperar sesión tras cierre inesperado.	Autosave incremental; reabrir sesión con última acción intacta; pérdida máxima ≤ 5 min.	M	Forzar cierre de la app y verificar recuperación completa de la sesión.
RNF-09	No Funcional	Mostrar indicadores visuales de estado durante operaciones prolongadas.	Indicador si operación > 300 ms; barra de progreso para tareas > 3 s..	M	Simular operaciones largas y verificar aparición de indicadores y progreso.
RNF-10	No Funcional	Mantener documentación SRS con secciones formales y glosario.	Índice con requisitos del usuario y del sistema; glosario (ROI, TPS, PD-L1, etc.); IDs únicos y criterios de prueba por requisito.	M	Revisión documental de la SRS contra checklist interno.

6 Diseño del Sistema

■ Arquitectura Conceptual

A continuación se detallan los flujos operativos que aterrizan la arquitectura conceptual en pasos accionables: desde preparación de datos y clasificación hasta segmentación, manejo de ROIs, autenticación y búsqueda. Cada bloque se presenta en pseudocódigo para facilitar su implementación y trazabilidad con los RF/RNF.

A continuación, se presentan los algoritmos correspondientes a cada subtítulo:

Algoritmo 1 Clasificar Células

Entrada: modeloClasificacion (pre-entrenado), panelMarcadoresConfigurado, imagenEntrada (.vsi)

Salida: conteosPorClase (CSV/JSON)

```
1: listaCelulasClasificadas ← [ ]
2: imagenGris ← ConvertirAEscalaDeGrises(imagenEntrada)
3: imagenContrastada ← AplicarCLAHE(imagenGris)
4: imagenSuavizada ← AplicarFiltroGaussiano(imagenContrastada)
5: contornosCelulares ← SegmentarCelulasConAprendizajeProfundo(imagenSuavizada)
6: for all contorno en contornosCelulares do
7:     mascaraCelula ← CrearMascaraDesdeContorno(contorno)
8:     (area, perimetro, circularidad) ← CalcularRasgosMorfometricos(contorno)
9:     intensidadNucleo ← MedirIntensidad(imagenEntrada, mascaraCelula, canalMarcadorNucleo)
10:    intensidadMembrana ← MedirIntensidad(imagenEntrada, mascaraCelula, canalMarcadorMembrana)
11:    vectorCaracteristicas ← Combinar(area, perimetro, circularidad, intensidadNucleo, intensidadMembrana)
12:    prediccion ← modeloClasificacion.PREDECIR(vectorCaracteristicas)
13:    etiquetaClase ← ObtenerEtiqueta(prediccion)
14:    probabilidad ← ObtenerProbabilidad(prediccion)
15:    Añadir(listaCelulasClasificadas, (etiquetaClase, probabilidad))
16: end for
17: conteosPorClase ← ContarCelulasPorClase(listaCelulasClasificadas)
18: ExportarResultados(conteosPorClase, "CSV/JSON")
```

Algoritmo 2 Procesar imagen para determinar célula positiva o negativa

Entrada: imagenVSI, umbralIntensidadMin, umbralIntensidadMax, umbralTamañoMin, umbralTamañoMax

Salida: listaResultados, matrizDeConfusion

```
1: listaResultados ← [ ]
2: imagenGris ← ConvertirAEscalaDeGrises(imagenVSI)
3: imagenMejorada ← MejorarContraste(imagenGris)
4: mascaraBinaria ← UmbralizacionAdaptativa(imagenMejorada, umbralIntensidadMin)
5: mascaraLimpia ← AplicarApertura(mascaraBinaria)
6: contornosDetectados ← EncontrarContornos(mascaraLimpia)
7: for all contorno en contornosDetectados do
8:     tamanoActual ← CalcularArea(contorno)
9:     intensidadMediaActual ← CalcularIntensidadMedia(imagenGris, contorno)
10:    if (tamanoActual ∈ [umbralTamañoMin, umbralTamañoMax]) y (intensidadMediaActual ∈ [umbralIntensidadMin, umbralIntensidadMax]) then
11:        estado ← "Positivo"
12:    else
13:        estado ← "Negativo"
14:    end if
15:    Añadir(listaResultados, (contorno, estado))
16: end for
17: DibujarSobreImagen(imagenVSI, listaResultados)
18: matrizDeConfusion ← GenerarMatrizConfusion(listaResultados, etiquetasReferencia)
19: MostrarEnUI(matrizDeConfusion, listaResultados)
```

Algoritmo 3 Gestionar ROIs y navegar

Entrada: imagenVisualizada**Salida:** historialAcciones actualizado

```

1: listaROIs ← [ ]; historialAcciones ← [ ]; ROIActiva ← nulo
2: while UsuarioInteractua() do
3:   evento ← EsperarEventoUsuario()
4:   if evento = "crear_ROI" then
5:     coords ← ObtenerCoordenadasSeleccion()
6:     nuevaROI ← CrearObjetoROI(coords, nombre=ROI-"" + (Tama-
    mano(listaROIs)+1))
7:     Añadir(listaROIs, nuevaROI); DibujarROI(imagenVisualizada, nuevaROI)
8:     RegistrarAccion(historialAcciones, "Crear ROI", nuevaROI.ID)
9:   else if evento = "renombrar_ROI" then
10:    roi ← ObtenerROISeleccionada(); nuevoNombre ← DialogoRenombrar()
11:    ActualizarNombreROI(roi, nuevoNombre); ActualizarVistaUI()
12:    RegistrarAccion(historialAcciones, "Renombrar ROI", roi.ID)
13:   else if evento = "mover_ROI" then
14:     roi ← ObtenerROISeleccionada(); nuevasCoords ← ObtenerCoordenadasA-
        rrastre()
15:     ActualizarPosicionROI(roi, nuevasCoords); RedibujarImagen()
16:     RegistrarAccion(historialAcciones, "Mover ROI", roi.ID)
17:   else if evento = "seleccionar_ROI" then
18:     ROIActiva ← ObtenerROISeleccionada(); CentrarVistaEnROI(ROIActiva)
19:     RegistrarAccion(historialAcciones, "Alternar ROI", ROIActiva.ID)
20:   else if evento = "eliminar_ROI" then
21:     roi ← ObtenerROISeleccionada(); EliminarDeLista(listaROIs, roi); Redibu-
        jaImagen()
22:     RegistrarAccion(historialAcciones, "Eliminar ROI", roi.ID)
23:   else if evento = "cambiar_zoom" then
24:     nivelZoom ← ObtenerNivelZoom()                                ▷ ej. 20x, 40x
25:     Mostrar(AplicarZoom(imagenVisualizada, nivelZoom))
26:     RegistrarAccion(historialAcciones, "Cambiar Zoom", nivelZoom)
27:   end if
28: end while
29: GuardarHistorial(historialAcciones)

```

Algoritmo 4 Diferenciar tipos celulares

Entrada: imagenEntrada, modeloSegmentacionCelular, modeloClasificacionDiferencial

Salida: listas celulasTumorales, celulasInmunes; TPS e IC

```

1: contornosCelulares ← SegmentarContornosCelulares(imagenEntrada, modeloSeg-
   mentacionCelular)
2: celulasTumorales ← [ ]; celulasInmunes ← [ ]
3: for all contorno en contornosCelulares do
4:   areaNuclear ← CalcularAreaNuclear(contorno)
5:   relacionNC ← CalcularRelacionNucleoCitoplasma(contorno)
6:   patronCromatina ← AnalizarTexturaCromatina(imagenEntrada, contorno)
7:   analisisVecindad ← AnalizarCelulasVecinas(contorno, contornosCelulares)
8:   x ← Combinar(areaNuclear, relacionNC, patronCromatina, analisisVecindad)
9:   pred ← modeloClasificacionDiferencial.PREDECIR(x)
10:  if pred = "tumoral" then
11:    Añadir(celulasTumorales, contorno)
12:  else if pred = "linfocito" then
13:    Añadir(celulasInmunes, contorno)
14:  end if
15: end for
16: nPos ← 0; nTumor ← Tamano(celulasTumorales)
17: for all c en celulasTumorales do
18:   if VerificarMarcadorPDL1(imagenEntrada, c) then
19:     nPos ← nPos + 1
20:   end if
21: end for
22: TPS ←  $100 \times \frac{nPos}{\max(1, nTumor)}$ 
23: IC ← CalcularIC(celulasInmunes, imagenEntrada)
24: GenerarReporteDiferencial(TPS, IC, nTumor, Tamano(celulasInmunes))

```

Algoritmo 5 Seleccionar ROIs (detección automática + edición manual con deshacer/rehacer)

Entrada: imagenVisualizada

Salida: listaROIs final

```

1: listaROIs ← [ ]; pilaDeshacer ← [ ]; pilaRehacer ← [ ]
2: if EventoAutodetectar() then
3:   mascaraTejido ← DetectarRegionesTisulares(imagenVisualizada)
4:   contornosTejido ← EncontrarContornos(mascaraTejido)
5:   for all contorno en contornosTejido do
6:     roi ← CrearObjetoROI(contorno, nombre=ROI-Auto-"+Indice())
7:     Añadir(listaROIs, roi)
8:   end for
9:   DibujarTodasLasROIs(imagenVisualizada, listaROIs)
10: end if
11: while UsuarioInteractua() do
12:   ev ← EsperarEventoUsuario()
13:   if ev ∈ {crear, renombrar, mover, eliminar} then
14:     Push(pilaDeshacer, Snapshot(listaROIs)); pilaRehacer ← [ ]
15:     EjecutarAccionROI(ev, listaROIs)
16:   else if ev = deshacer y pilaDeshacer ≠ [ ] then
17:     Push(pilaRehacer, Snapshot(listaROIs)); listaROIs ← Pop(pilaDeshacer)
18:   else if ev = rehacer y pilaRehacer ≠ [ ] then
19:     Push(pilaDeshacer, Snapshot(listaROIs)); listaROIs ← Pop(pilaRehacer)
20:   end if
21:   RedibujarImagen()
22: end while

```

Algoritmo 6 Filtrar artefactos

Entrada: imagenOriginal, catalogoArtefactos > ej. {burbujas, pliegues, desenfoque}

Salida: mascaraFinalExclusion

```

1: mascaraFinalExclusion ← MascaraVacia(Tamano(imagenOriginal))
2: for all tipo en catalogoArtefactos do
3:   if tipo = burbujas then
4:     m ← DetectarCirculos(imagenOriginal)
5:   else if tipo = pliegues then
6:     m ← DetectarLineasConMorfologia(imagenOriginal)
7:   else
8:     m ← DetectarAreasBorrosas(imagenOriginal)
9:   end if
10:  mascaraFinalExclusion ← FusionarMascaras(mascaraFinalExclusion, m)
11: end for
12: Guardar(mascaraFinalExclusion); MostrarVistaPrevia(imagenOriginal, mascaraFinalExclusion)

```

Algoritmo 7 Corregir clasificaciones

Entrada: resultadosClasificacionAutomatica, IDUsuarioActual**Salida:** logCorrecciones (JSON)

```

1: logCorrecciones ← [ ]; MostrarInterfazValidacion(resultadosClasificacionAutomatica)
2: while InterfazActiva() do
3:   ev ← EsperarEventoUsuario()
4:   if ev = seleccionar_celula then
5:     cel ← ObtenerCelulaSeleccionada(); etiquetaOriginal ← cel.etiqueta
6:     nueva ← DialogoCorreccion(etiquetaOriginal)
7:     if nueva ≠ etiquetaOriginal then
8:       ts ← TimestampActual()
9:       reg ← {IDCelula: cel.ID, original: etiquetaOriginal, corregida: nueva, IDU-
    suario: IDUsuarioActual, ts: ts}
10:      Añadir(logCorrecciones, reg); ActualizarEtiquetaEnUI(cel.ID, nueva)
11:    end if
12:   end if
13: end while
14: Almacenar(logCorrecciones);                                ExportarAJSON(logCorrecciones,
    correcciones_para_reentrenamiento.json")

```

Algoritmo 8 Segmentar contornos celulares

Entrada: imagenVisualizada, modeloSegmentacionProfundo**Salida:** contornos almacenados por ROI y overlay de vista

```

1: capaOverlay ← VaciarOverlay()
2: if ActivarSegmentacionTiempoReal() then
3:   vista ← ObtenerVistaActual(imagenVisualizada)
4:   contornosPredichos ← modeloSegmentacionProfundo.PREDECIRENVista(vista)
5:   Limpiar(capaOverlay); DibujarContornos(capaOverlay, contornosPredichos);
    MostrarSobreImagen(capaOverlay)
6: end if
7: if EventoSegmentarLote() then
8:   roiSel ← ObtenerROIParaProcesar()
9:   region ← ExtraerRegionDeImagen(imagenVisualizada, roiSel)
10:  MostrarIndicadorProgreso()
11:  contornosROI ← modeloSegmentacionProfundo.PREDECIRENLLote(region)
12:  AlmacenarResultadosSegmentacion(roiSel.ID, contornosROI)
13:  OcultarIndicadorProgreso(); MostrarMensaje("Completado")
14: end if

```

Algoritmo 9 Iniciar sesión en el sistema

Entrada: tiempoMaxInactividad**Salida:** sesión iniciada o bloqueada

```

1: intentosFallidos ← 0; Mostrar(PantallaInicioSesion)
2: EsperarEvento(enviar_credenciales); usuario ← LeerCampo("usuario"); contraseña ← LeerCampo("contraseña")
3: if ValidarCredencialesEnBD(usuario, contraseña) then
4:     AutorizarAcceso(); RegistrarInicioSesion(usuario, TimestampActual()); RedirigirAPanelPrincipal()
5:     IniciarContadorInactividad(tiempoMaxInactividad)
6: else
7:     intentosFallidos ← intentosFallidos + 1; MostrarError("Credenciales incorrectas")
8:     if intentosFallidos ≥ 5 then
9:         BloquearCuenta(usuario); RegistrarBloqueo(usuario); MostrarMensajeBloqueo()
10:    end if
11:    ResetearCampos()
12: end if
13: while SesionActiva() do
14:     if ActividadUsuario() then
15:         ReiniciarContadorInactividad()
16:     end if
17:     if ExcedeInactividad(tiempoMaxInactividad) then
18:         CerrarSesionAutomaticamente(); RegistrarCierrePorInactividad(usuario); RedirigirAPantallaInicio()
19:     end if
20: end while

```

Algoritmo 10 Buscar un caso

Entrada: usuarioAutenticado**Salida:** caso abierto en el visualizador

```

1: casosRecientes ← CargarCasosRecientes(usuarioAutenticado); MostrarPanelPrincipal(casosRecientes)
2: while EnPanelPrincipal() do
3:     ev ← EsperarEventoBusquedaOFiltro()
4:     if ev = buscar_o_filtrar then
5:         termino ← LeerBarraBusqueda(); marcador ← LeerFiltroMarcador(); fecha ← LeerFiltroFecha()
6:         resultados ← BuscarEnBaseDeDatos(termino, marcador, fecha); ActualizarListaCasos(resultados)
7:     else if ev = seleccionar_caso then
8:         id ← ObtenerIDCasoSeleccionado(); (img, meta) ← CargarImagenYDatos(id)
9:         MostrarVisualizadorImagen(img, meta); break
10:    end if
11: end while

```

- Diagramas de Procesos y Componentes
- Justificación del Diseño

7 Planificación y Gestión del Proyecto

- Cronograma y tareas

Para asegurar un adecuado control del avance del proyecto y promover una gestión ordenada de las actividades, se elaboró un **diagrama de Gantt** (véase Figura 17), el cual permitió visualizar las entregas programadas por cada miembro del equipo. Esta herramienta facilitó la identificación de plazos, dependencias y distribución de cargas de trabajo, contribuyendo a una planificación eficiente.



Figura 17: Diagrama de Gantt del Proyecto.

Asimismo, se implementó un sistema de **actas semanales**, en las cuales se registraban las tareas asignadas a cada integrante, junto con el estado de cumplimiento correspondiente. Estas actas funcionaron como un mecanismo formal de seguimiento, permitiendo evaluar el progreso individual y colectivo, así como detectar oportunamente cualquier retraso o desviación respecto al plan original.

Resumen_Reuniones			
Nombre	Estado	Fecha de modificación	Tipo
Acta_Reunion_1.docx	R	22/09/2025 22:16	Documento de Mi...
Acta_Reunion_2.docx	R	27/09/2025 11:52	Documento de Mi...
Acta_Reunion_3.docx	R	4/10/2025 11:57	Documento de Mi...
Acta_Reunion_4.docx	R	13/10/2025 20:28	Documento de Mi...
Acta_Reunion_5.docx	R	20/10/2025 21:26	Documento de Mi...
Acta_Reunion_6.docx	R	25/10/2025 13:44	Documento de Mi...
Acta_Reunion_7.docx	R	15/11/2025 21:54	Documento de Mi...
Acta_Reunion_8.docx	R	15/11/2025 22:00	Documento de Mi...
Acta_Reunion_9.docx	R	15/11/2025 22:13	Documento de Mi...
Acta_Reunion_10.docx	R	24/11/2025 22:07	Documento de Mi...
Acta_Reunion_11.docx	R	29/11/2025 18:40	Documento de Mi...
Acta_Reunion_12.docx	R	29/11/2025 18:44	Documento de Mi...

Figura 18: Actas de Reuniones del Proyecto.

En conjunto, el diagrama de Gantt y las actas semanales constituyeron los instrumentos principales para el control y monitoreo continuo del proyecto.

■ Roles y responsabilidades

Con el fin de garantizar una adecuada distribución de funciones dentro del equipo, se definieron los siguientes roles y sus respectivas responsabilidades:

Cuadro 3: Roles y Responsabilidades de cada integrante

Rol	Responsable	Responsabilidades
Data Engineer	Carrera	Preparación de los datos para los modelos, configuración de los equipos de cómputo.
Data Scientist	Sánchez	Implementación y desarrollo de los modelos.
Encargado de Comunicación y Documentación	De la Cruz	Elaboración de la documentación del proyecto e informes en LaTeX.
Integración	La Torre	Gestión del repositorio, desarrollo de casos de uso e integración de los componentes del proyecto.
Líder del Proyecto	Chancas	Elaboración de informes, gestión de tareas, seguimiento del avance y reporte general del proyecto.
Validación Ética	Morales	Revisión de antecedentes, análisis de artículos de ética, investigación y elaboración del informe ético en LaTeX.

Esta asignación clara de funciones permitió optimizar la colaboración, evitar duplicidades y asegurar que cada aspecto técnico, documental y de coordinación fuera debidamente cubierto.

■ Gestión de riesgos

Durante la ejecución del proyecto, se consideró necesario establecer un plan de gestión de riesgos enfocado especialmente en mitigar el impacto de un **posible abandono de algún miembro del equipo**, considerado uno de los riesgos más críticos debido a la dependencia de ciertas actividades especializadas. Para ello, se elaboró un informe estructurado con los siguientes componentes:

- **Introducción**

Se especificó la finalidad del plan, orientado a definir acciones **preventivas y correctivas** ante la eventual salida de un integrante, asegurando la continuidad del proyecto.

- **Riesgo Identificado**

- **Riesgo principal:** Abandono de uno de los miembros.
- **Impacto:** Retrasos significativos en la planificación, pérdida de conocimiento técnico especializado y un aumento de carga laboral para el resto del equipo.
- **Consecuencias:** Incumplimiento de entregables, una menor calidad del producto final y la posible necesidad de una reestructuración completa del cronograma previamente establecido.

- **Estrategias de Mitigación**

- **Documentación Continua:** Creación de documentación detallada de avances técnicos y funcionales.
- **Reuniones Semanales:** Sesiones para la actualización de progreso y la resolución de dudas.
- **Respaldo de Información:** Uso de actas formales y repositorios (como Git) para asegurar la persistencia y disponibilidad de todo el conocimiento generado.
- **Distribución Clara de Tareas:** Asignación específica de responsabilidades para facilitar la reasignación inmediata en caso de ser necesario.

- **Plan de Acción ante un Abandono**

En caso de que un miembro abandonara el proyecto de forma inesperada, se determinó el siguiente plan de acción:

1. Otro integrante con actividades relacionadas **asumiría temporalmente** sus funciones.
2. Esto garantizaría la **continuidad inmediata** del desarrollo sin paralizar las actividades.
3. El líder del proyecto evaluaría la necesidad de reajustar los plazos y la carga de trabajo restante.

- **Seguimiento y Control**

Se estableció un mecanismo de control estricto para monitorear la ejecución del proyecto:

- **Revisión Semanal de Avances:** Llevada a cabo por el líder del proyecto.
- **Presentación Obligatoria de Evidencias:** Cada integrante debe proporcionar pruebas tangibles de su trabajo completado.
- **Verificación de Entregables Críticos:** Monitoreo constante para asegurar que no existan retrasos.

Este enfoque permitió anticipar escenarios adversos, reducir incertidumbre y mantener un nivel adecuado de control durante toda la ejecución del proyecto

8 Desarrollo y Entrenamiento del Modelo

- **Preparación de Datos**

- **Procesamiento de Imágenes**

Para garantizar la correcta preparación de los datos antes del entrenamiento del modelo, se realizó un proceso de preprocesamiento que incluyó las siguientes etapas:

- **Etiquetado manual:**

Las imágenes fueron clasificadas en dos categorías:

- ◊ **Positivas (no cancerígenas):** células completamente azules.

- ◊ **Negativas (cancerígenas):** células con centro blanco y borde azul.

Se utilizó un sistema de marcado visual (véase Anexo 12) donde las regiones positivas se encerraron en verde y las negativas en rojo (véase Figura

19), con el objetivo de facilitar la lectura por los algoritmos de visión computacional.

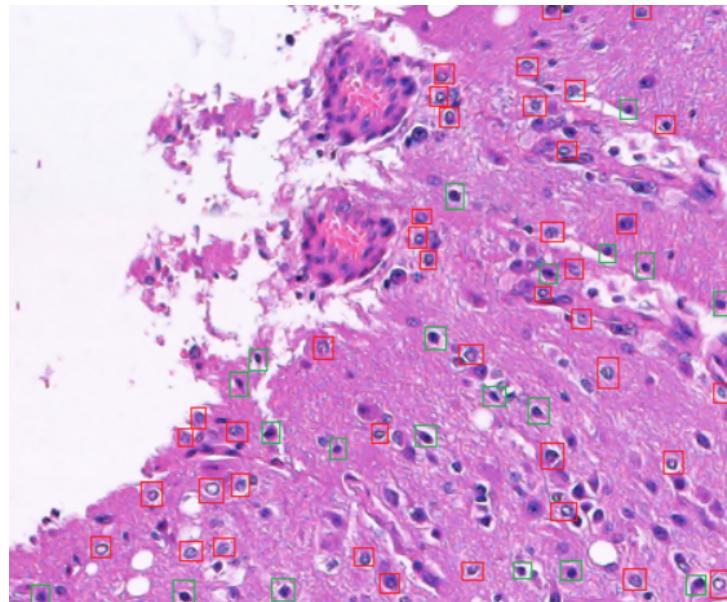


Figura 19: Ejemplo del Etiquetado Manual.

- **Redimensionamiento:**

Todas las imágenes fueron redimensionadas a 224×224 píxeles, tamaño estándar para arquitecturas de redes neuronales convolucionales (CNN) como **VGG16** o **ResNet**. El redimensionamiento se realizó mediante la función `cv.resize()` de **OpenCV**, utilizando el método de interpolación bicúbica, que preserva mejor los detalles en comparación con métodos más simples.

Este paso es crítico porque:

- ◊ Homogeneiza las dimensiones de las imágenes.
- ◊ Reduce la carga computacional.
- ◊ Evita distorsiones significativas en las características relevantes.

- **Formato de Almacenamiento:**

Las imágenes procesadas se almacenaron en formato PNG, lo que asegura:

- ◊ Compresión sin pérdida, preservando la calidad original.
- ◊ Compatibilidad con librerías de procesamiento y frameworks de Deep Learning como TensorFlow y PyTorch.

- **Balance y Distribución de Clases:**

El conjunto final quedó compuesto por:

- ◊ 3432 imágenes negativas (cancerígenas).
- ◊ 4009 imágenes positivas (no cancerígenas).

Aunque existe una ligera desproporción, se consideró aceptable para el entrenamiento inicial.

- **Preparación para Deep Learning:**

Las imágenes fueron normalizadas y organizadas en carpetas por clase con los nombres: *positivo_224* y *negativo_224* (véase Figura 20), listas para ser cargadas en lotes durante el entrenamiento del modelo.



Figura 20: Balance y Distribución de Clases.

9 Resultados y Análisis Comparativo

- **Visualizaciones y Gráficos** A continuación, se mostrará mediante figuras como se visualiza el programa siendo ejecutado:

Paso 1. Cargamos la imagen en formato .tif



Figura 21: Carga de la Imagen al Sistema.

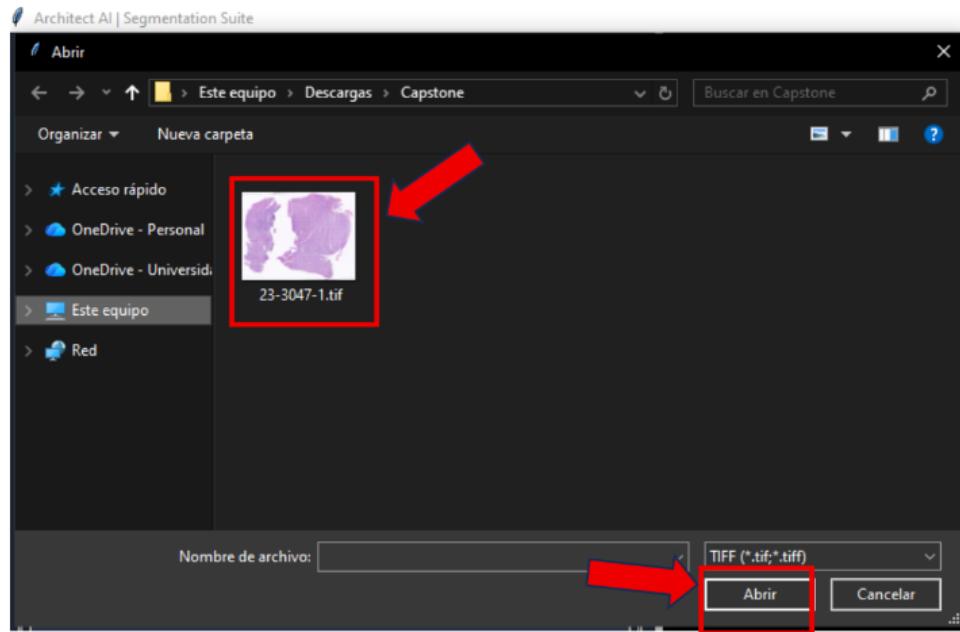


Figura 22: Selección de la Imagen al Sistema.

Paso 2. Le damos click en *Navegar*, para poder movernos dentro de la imagen que está al lado derecho.

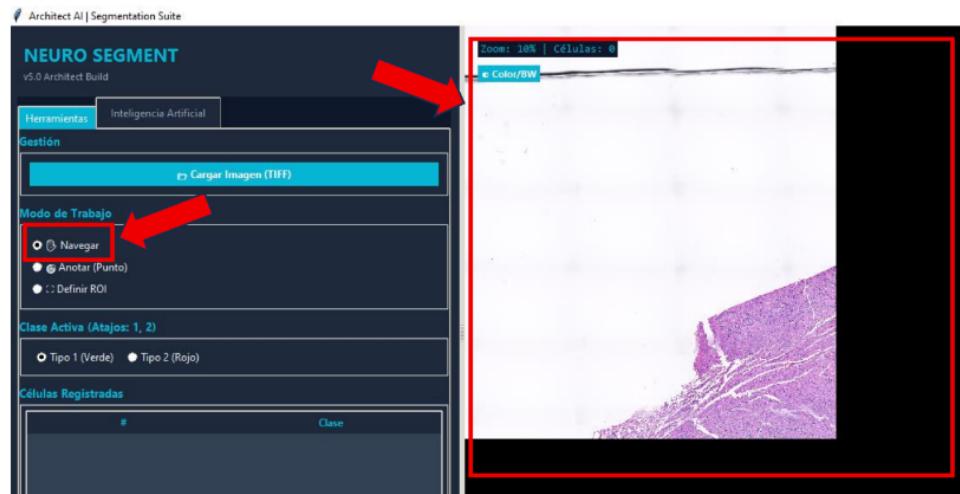


Figura 23: Navegación en el Sistema.

Paso 3. Click sin soltar para moverse y Ctrl+Bolita del mouse para acercar y alejar el zoom.

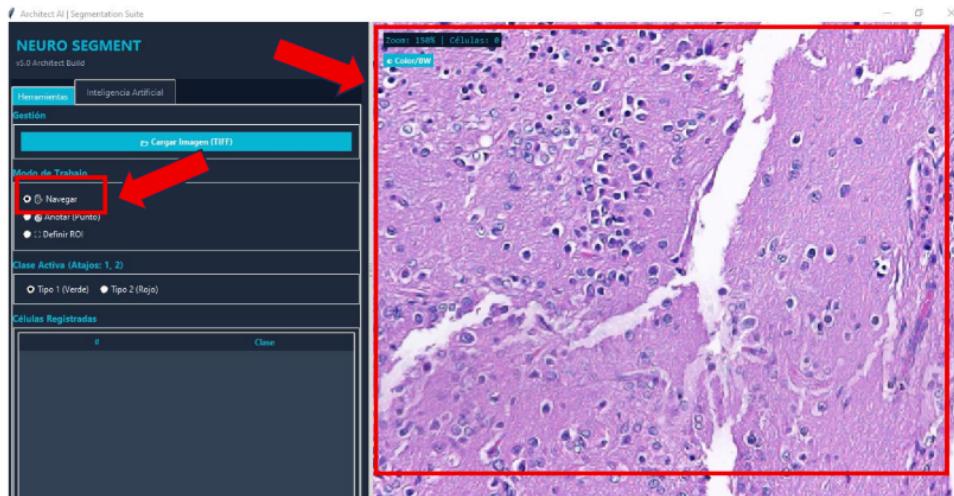


Figura 24: Navegación en la Imagen en el Sistema.

Paso 4. Le damos click en “Anotar (Punto)”, aquí definiremos las celulas Tipo1 (Verde) y Tipo2 (Rojo), al dar click en la célula de cada tipo en la imagen del lado derecho, se irá agregando en la sección “Células Registradas” según su tipo correspondiente.

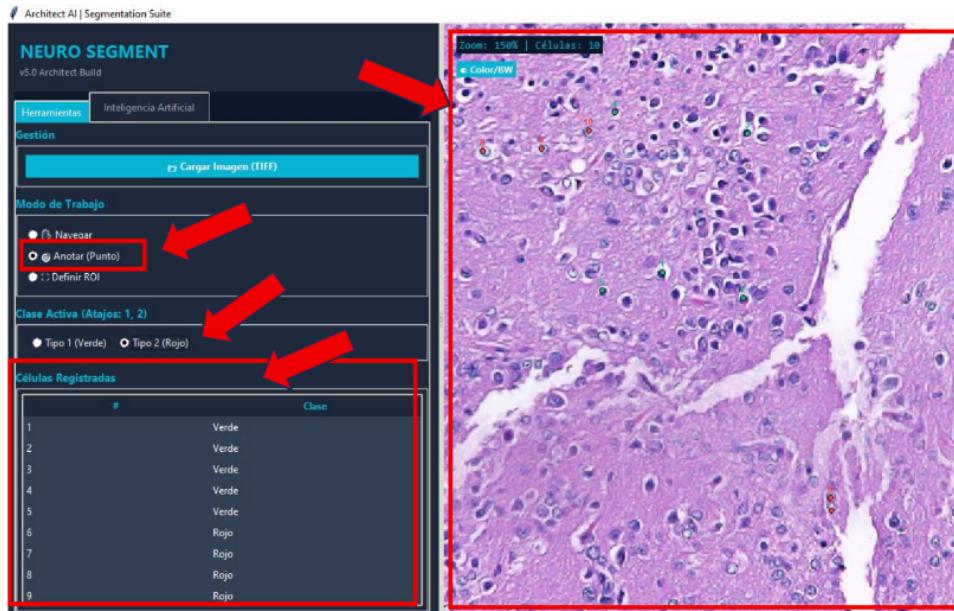


Figura 25: Definición de Tipo de Célula en la Imagen.

Paso 5. Luego le damos en *Definir ROI*, esto es para seleccionar el área donde queremos que se detecten los tipos de células. Se selecciona el área con click, arrastrar y soltar.

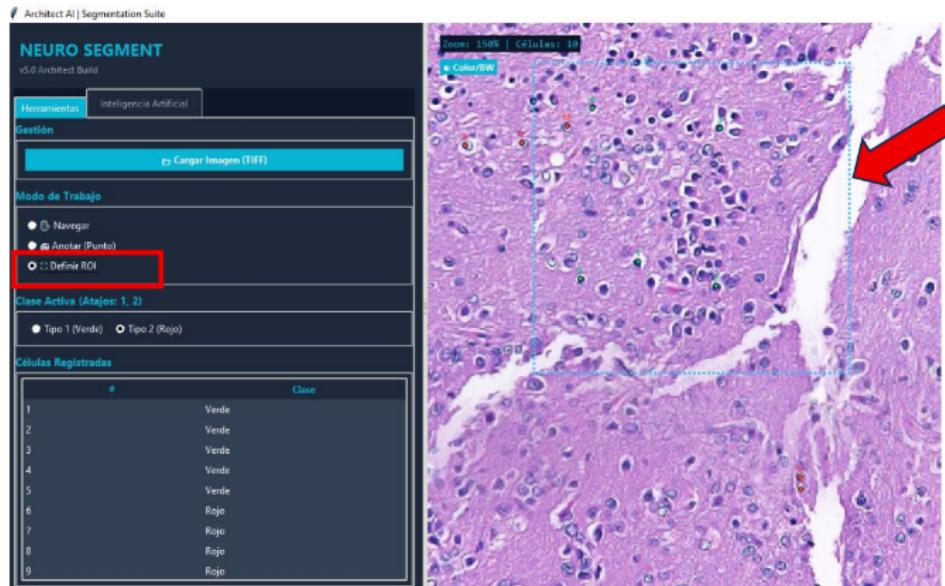


Figura 26: Detección de Células en la Imagen.

Paso 6. Luego nos vamos a la sección “*Inteligencia Artificial*”, aquí seleccionamos el modelo en “*Detección Geométrica*”, en este caso escogeremos “*Random Forest*”, luego le damos en “*entrenar Detector*”

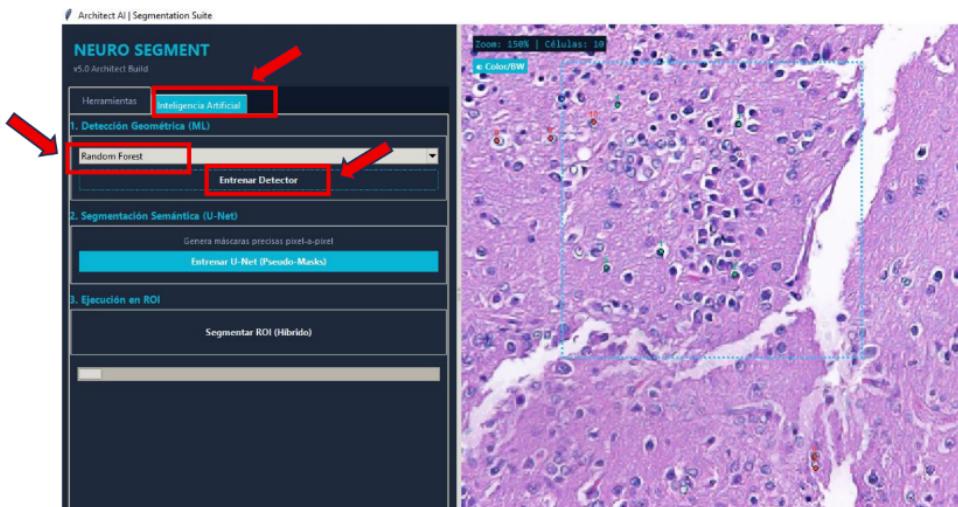


Figura 27: Selección del Modelo a entrenar.

Paso 7. Luego le damos click en *Entrenar U-Net (Pseudo-Mask)*. Esperamos un momento para el proceso de entrenamiento, sabremos que se terminó el proceso de entrenamiento cuando la barrita del lado izquierdo deje de moverse

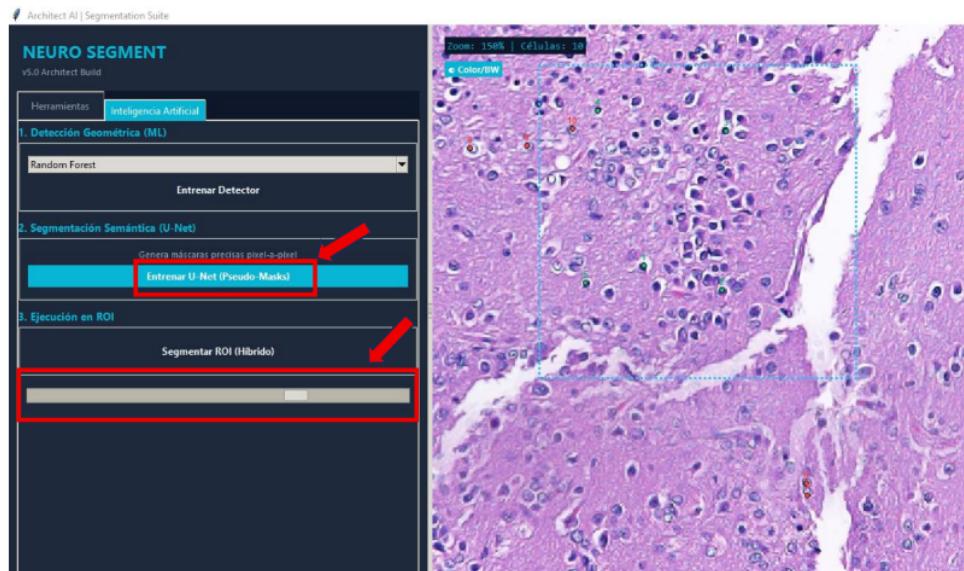


Figura 28: Modelo entrenado en la Imagen.

Paso 8. Finalmente, le damos click en “*Segmentar ROI (Híbrido)*” y de manera automática se realizará la identificación de las células según su tipo, tal como se muestra en la imagen del lado derecho.

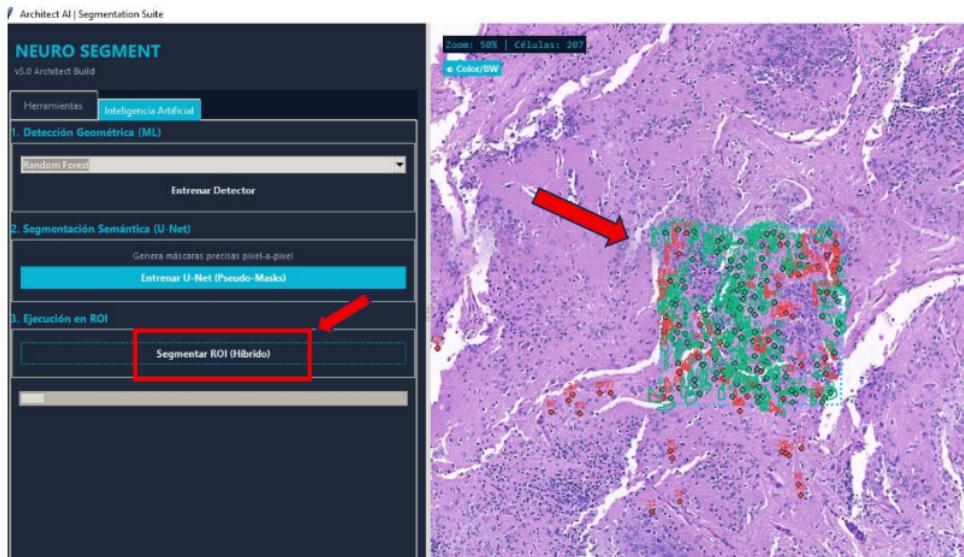


Figura 29: Identificación de las Células en la Imagen.

■ Análisis de Impacto

Al realizar el entrenamiento, se comparo **Machine Learning vs Deep Learning**, del cual en un inicio el primero obtuvo mejores resultados ya que Deep Learning no pudo entrenar bien porque se trato con imágenes muy pequeñas por lo cual tiende a fallar y da demasiados falsos positivos (véase Figura 30).

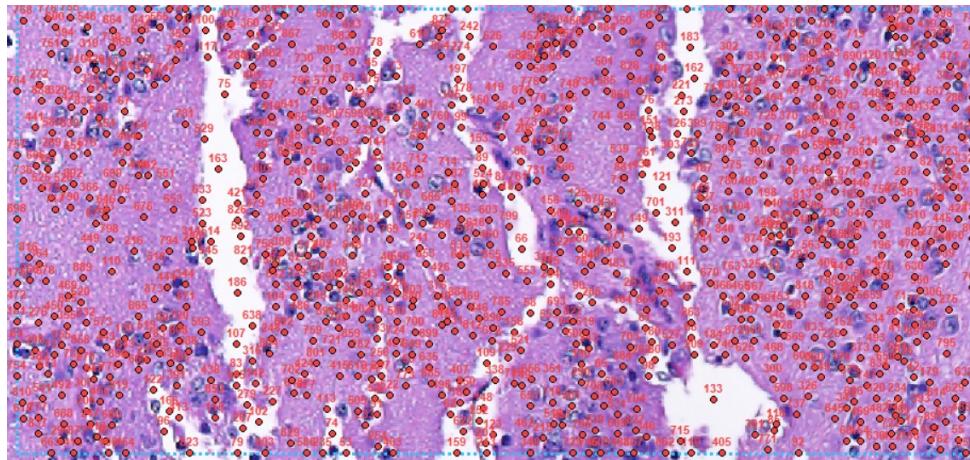


Figura 30: Imagen entrenada con Deep Learning.

10 Conclusiones y Recomendaciones

▪ Conclusiones

- El proyecto logró implementar un sistema funcional para la segmentación y clasificación celular utilizando algoritmos tradicionales (Random Forest) y modelos basados en aprendizaje profundo.
- La arquitectura diseñada permitió procesar imágenes histológicas de gran tamaño (.vsi), navegar por ellas mediante zoom, seleccionar ROIs y realizar anotaciones manuales y automáticas.
- Los modelos de Machine Learning superaron inicialmente a los modelos de Deep Learning debido al tamaño reducido de las imágenes utilizadas (224×224 px), lo cual limita la capacidad de las CNN para capturar patrones morfológicos complejos.
- La automatización parcial del flujo histopatológico aporta una mejora considerable en términos de eficiencia operativa y reproducibilidad.
- El proyecto sienta bases sólidas para una futura herramienta de apoyo clínico en el INEN, alineada con tendencias actuales de patología digital y de inteligencia artificial [1][4].

▪ Recomendaciones

- Utilizar imágenes de mayor resolución o parches más informativos para mejorar el rendimiento de modelos de deep learning.
- Ampliar el dataset con nuevas anotaciones hechas por patólogos del INEN para reducir sesgo y mejorar generalización.
- Integrar un modelo MIL como TR-MAMIL, que no requiere anotaciones píxeles y aprovecha toda la WSI.
- Realizar validación clínica externa con patólogos para evaluar concordancia humana vs. modelo.
- Integrar el sistema con plataformas existentes como OMERO o QuPath para facilitar uso hospitalario.

- Adoptar estándares internacionales de gestión de datos clínicos para futuras fases (HIPAA, GDPR).

11 Referencias Bibliográficas

Referencias

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2024). *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 74(2), 93–115. Available online: <https://doi.org/10.3322/caac.21822>
- [2] Ahmed, N., Yigit, A., Isik, Z., & Alpkocak, A. (2022). *Enhancing histopathological image classification through deep learning models: A comprehensive review*. Cancers, 14(6), 1501. Available online: <https://doi.org/10.3390/cancers14061501>
- [3] Madabhushi, A., & Lee, G. (2016). *Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities*. Medical Image Analysis, 33, 170–175. Available online: <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.06.037>
- [4] Wang, C.-W., Firdi, N. P., Lee, Y.-C., Chu, T.-C., Muzakky, H., Liu, T.-C., Lai, P.-J. & Chao, T.-K. (2024). *Deep learning for endometrial cancer subtyping and predicting tumor mutational burden from histopathological slides*. Precision Oncology, 8(287). Available online: <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00766-9>
- [5] Melgar Arauco, D. (s.f.). Modelos predictivos en histopatología: Aplicación de Deep Learning [Presentación].
- [6] Ahmed AA, Abouzid M, Kaczmarek E. *Deep Learning Approaches in Histopathology*. Cancers (Basel). 2022 Oct 26;14(21):5264. doi: 10.3390/cancers14215264
- [7] Kang, M., & Kim, J. (2025). *Cancer Cell Classification Based on Morphological Features of 3D Phase Contrast Microscopy Using Deep Neural Network*. IEEE Access, 13. Available online: <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2025.3547711>
- [8] Wang, A., Zhang, Q., Han, Y., Megason, S., Hormoz, S., Mosaliganti, K. R., Lam, J. C. K., & Li, V. O. K. (2022). *A novel deep learning-based 3D cell segmentation framework for future image-based disease detection*. Scientific Reports, 12(342). Available online: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04048-3>.
- [9] Project Management Institute. (2021). *A guide to the project management body of knowledge*. (PMBOK® guide) (7th ed.). Project Management Institute.
- [10] International Agency for Research on Cancer. (2024). Cancer today (GLOBOCAN 2022). Global Cancer Observatory. Available online: <https://gco.iarc.fr/today>
- [11] A., & Lee, G. (2016). Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities. Medical Image Analysis, 33, 170–175. <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.06.037>

- [12] van der Laak, J., Litjens, G., & Ciompi, F. (2021). Deep learning in histopathology: The path to the clinic. *Nature Medicine*, 27, 775–784. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01343-4>
- [13] Ronneberger, O., Fischer, P., & Brox, T. (2015). U-Net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In N. Navab et al. (Eds.), *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015* (pp. 234–241). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28
- [14] Graham, S., Chen, H., Gamper, J., Dou, Q., Heng, P. A., Snead, D., & Rajpoot, N. (2019). Hover-Net: Simultaneous segmentation and classification of nuclei in multi-tissue histology images. *Medical Image Analysis*, 58, 101563. <https://doi.org/10.1016/j.media.2019.101563>
- [15] Wang, Y., Lei, T., & Zhu, J. (2022). Cell image segmentation review: From classical to deep learning models. *Journal of Imaging*, 8(8), 214. <https://doi.org/10.3390/jimaging8080214>
- [16] X., Wang, X., Watson, M., & Li, A. (2024). TR-MAMIL: Multimodal attention-based multiple instance learning for predicting tumor mutational burden directly from whole slide images. *Patterns*, 5(3), 100942. <https://doi.org/10.1016/j.patter.2023.100942>
- [17] Campanella, G., Hanna, M. G., Geneslaw, L., Miraflor, A., Silva, V. W. K., Busam, K. J., Fuchs, T. J. et al. (2019). Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nature Medicine*, 25, 1301–1309. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0508-1>
- [18] Ilse, M., Tomczak, J. M., & Welling, M. (2018). Attention-based deep multiple instance learning. In *Proceedings of the 35th International Conference on Machine Learning* (pp. 2127–2136).
- [19] PMLR. Bankhead, P., Loughrey, M. B., Fernández, J. A., et al. (2017). QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Scientific Reports*, 7, 16878. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>
- [20] Goode, A., Gilbert, B., Harkes, J., Jukic, D., & Satyanarayanan, M. (2013). OpenSlide: A vendor-neutral software foundation for digital pathology. *Journal of Pathology Informatics*, 4(1), 27. <https://doi.org/10.4103/2153-3539.119005>
- [21] Litjens, G., Kooi, T., Bejnordi, B. E., Setio, A. A. A., Ciompi, F., Ghafoorian, M., et al. (2017). A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical Image Analysis*, 42, 60–88. <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.07.005>
- [22] Tellez, D., Litjens, G., van der Laak, J., & Ciompi, F. (2019). Neural image compression for computational pathology. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 42(6), 1575–1587. <https://doi.org/10.1109/TPAMI.2019.2898843>
- [23] Morley, J., Machado, C. C., Burr, C., Cowls, J., Joshi, I., Taddeo, M., & Floridi, L. (2020). The ethics of AI in health care: A mapping review.
- [24] Social Science Medicine, 260, 113172. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113172>

- [25] Topol, E. (2019). High-performance medicine: The convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 25, 44–56. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>
- [26] Willemink, M. J., Koszek, W. A., Hardell, C., Wu, J., Fleischmann, D., Harvey, H., & Lungren, M. P. (2020). Preparing medical imaging data for machine learning. *Radiology*, 295(1), 4–15. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192224>
- [27] Breiman, L. (2001). Random forests. *Machine Learning*, 45, 5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
- [28] Cortes, C., & Vapnik, V. (1995). Support-vector networks. *Machine Learning*, 20, 273–297. <https://doi.org/10.1007/BF00994018>
- [29] Jolliffe, I. T., & Cadima, J. (2016). Principal component analysis: A review and recent developments. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 374(2065), 20150202. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0202>
- [30] Congreso de la República del Perú. (2011). Ley N.^º 29733, Ley de Protección de Datos Personales. Diario Oficial El Peruano.
- [31] European Union. (2016). General Data Protection Regulation (GDPR). Official Journal of the European Union.
- [32] U.S. Department of Health and Human Services. (1996). Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA).

12 Anexos

■ Guía de Segmentación Manual

A continuación, se mostrará el procedimiento que siguió el equipo para realizar la segmentación manual de las imágenes. Cada paso se ilustra con una captura de pantalla para facilitar la replicabilidad del flujo.

Paso 1. Entrar a la ruta de trabajo correspondiente:

SEGMENTACIÓN/IMG ETIQUETADAS/(Nombre de cada uno)

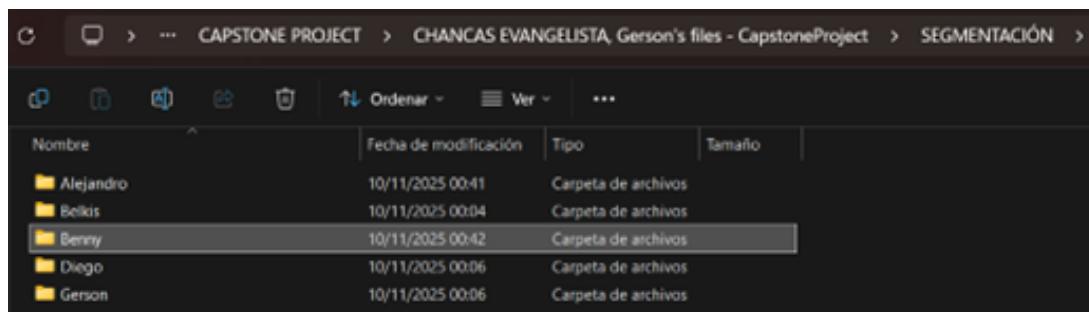


Figura 31: Ingreso a la carpeta personal de imágenes por etiquetar.

Paso 2. Ingresar a la carpeta personal donde se encuentran las imágenes que se van a segmentar.

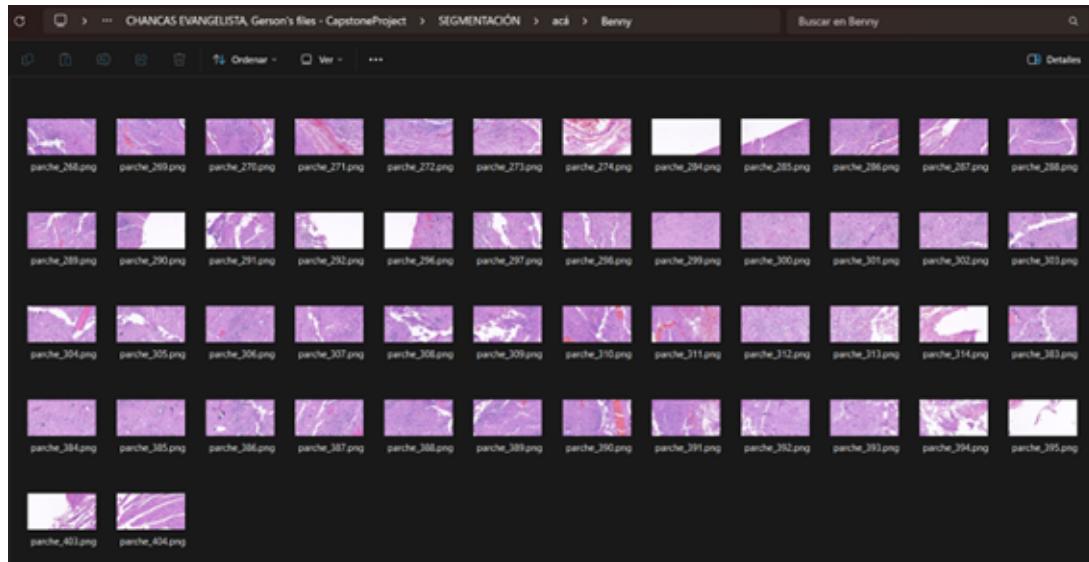


Figura 32: Visualización de las imágenes dentro de la carpeta de cada integrante.

Paso 3. Hacer click sobre la imagen que se desea modificar y seleccionar la opción de la herramienta a utilizar.

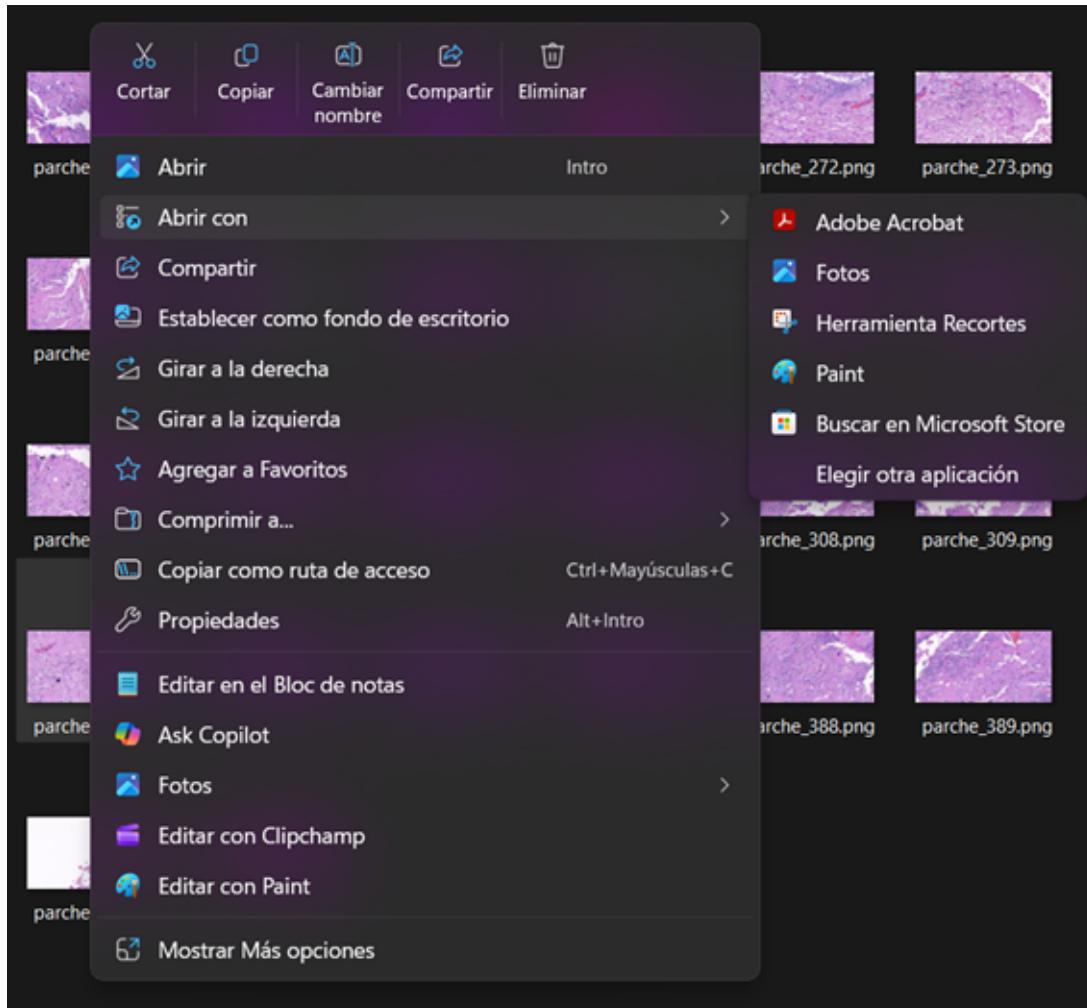


Figura 33: Selección de la imagen con la herramienta a utilizar.

Paso 4. Dentro de la herramienta, seleccionar el *rectángulo* en la barra de formas para marcar las zonas de interés en la imagen.

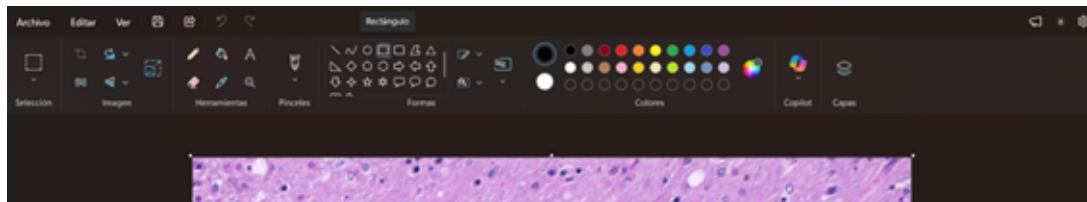


Figura 34: Selección del rectángulo para la anotación.

Paso 5. Configurar el grosor del contorno en **1 px** (1 píxel), de modo que las marcas se verán visibles y no invadan en exceso el área tisular.

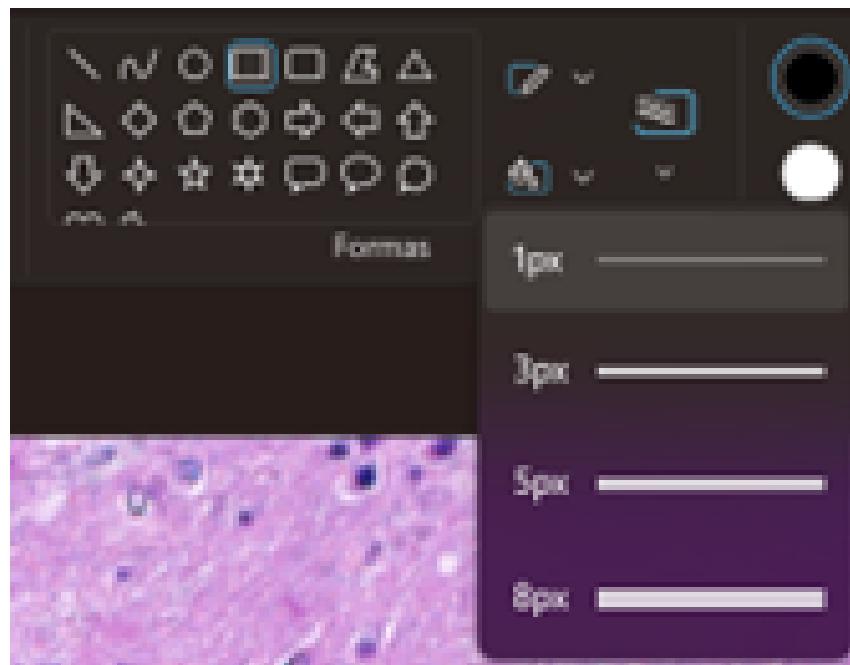


Figura 35: Ajuste del grosor del contorno a 1 px.

Paso 6. Utilizar el color **verde** para marcar las áreas o células consideradas **positivas** y el color **rojo** para las **negativas**, siguiendo los criterios de segmentación definidos en el protocolo.

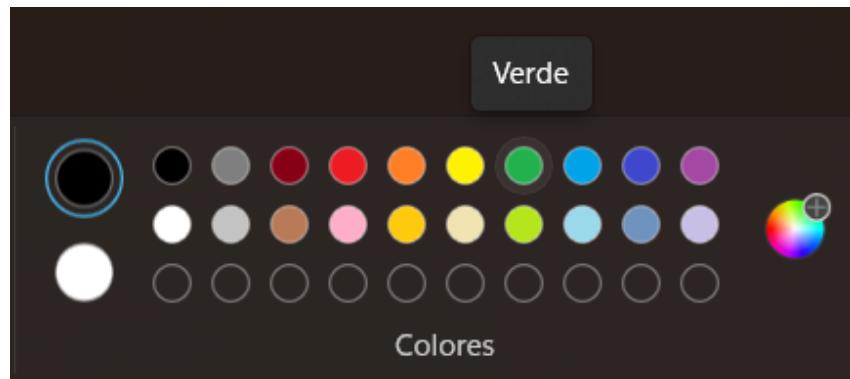


Figura 36: Selección de colores: verde para positivos y rojo para negativos.

Paso 7. Como referencia, se muestra un ejemplo de cómo deben verse las anotaciones de regiones **positivas**, respetando la codificación por color acordada.



Figura 37: Ejemplo de segmentación de regiones positivas en la imagen.

Paso 8. De forma análoga, se presenta un ejemplo de regiones **negativas** marcadas en rojo. Esta visualización sirve como guía para mantener la consistencia entre anotadores.

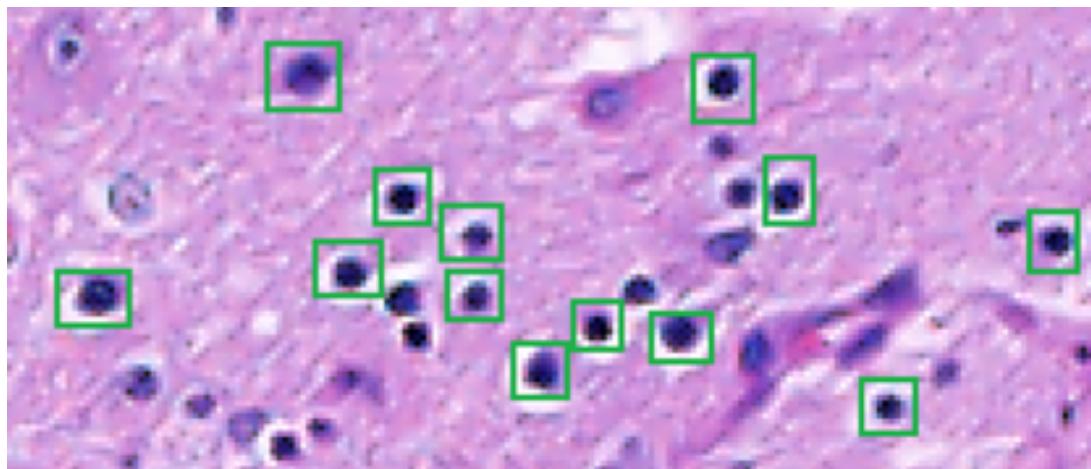


Figura 38: Ejemplo de segmentación de regiones negativas en la imagen.

Para finalizar, la anotación de cada imagen se debe guardar en el archivo con **Ctrl+S** y continuar así con la siguiente imagen hasta completar el conjunto asignado a cada integrante.

- **Evidencias del Proceso**



Figura 39: Evidencias del Proceso.

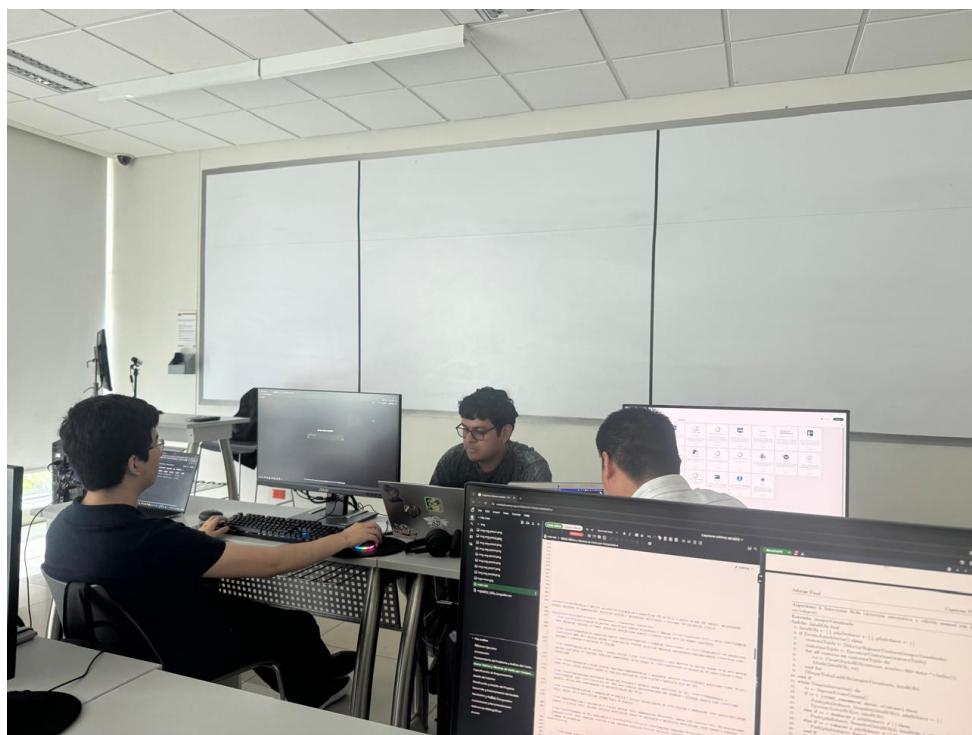


Figura 40: Evidencias del Proceso.