



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

PERFIL DE EXPRESIÓN DE ER, PR, HER2 Y Ki-67 EN BIOPSIAS DE  
CÁNCER DE MAMA EVALUADAS MEDIANTE QUPATH EN UN  
HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE PERÚ ENTRE LOS AÑOS 2024 Y 2025

ER, PR, HER2 AND Ki-67 EXPRESSION PROFILE IN BREAST CANCER  
BIOPSIES EVALUATED USING QUPATH AT A TERTIARY CARE  
HOSPITAL IN PERU BETWEEN 2024 AND 2025

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO  
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES

DANIEL AUGUSTO CALLATOPA RAMOS  
WILLIE LEONARDO BASAURI MONDRAGON

ASESOR

YESSENIA IBETH SALAS DUEÑAS

LIMA - PERÚ

2026



# **ASESOR DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

## **ASESOR**

**DRA. YESSERIA IBETH SALAS DUEÑAS**

**Dpto. Académico de Ciencias Preclínicas y de Apoyo**

**ORCID: 0000-0003-4841-0810**

**Fecha de aprobación:** 17 de febrero de 2026

**Calificación:** Aprobado

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo está dedicado a nuestras familias, por su acompañamiento constante a lo largo de nuestra formación personal y profesional. A quienes continúan a nuestro lado brindándonos apoyo y confianza, y a quienes, aunque ya no están presentes, siguen siendo parte fundamental de este camino. De manera especial, a nuestros padres, cuyo esfuerzo, guía y ejemplo han sido pilares esenciales para la consecución de nuestras metas.

## **AGRADECIMIENTOS**

Expresamos nuestro sincero agradecimiento a los docentes y al personal administrativo que contribuyeron a nuestra formación académica y al desarrollo de este trabajo. De manera especial, agradecemos a nuestra asesora, la Dra. Yessenia Salas Dueñas, por su orientación y disposición para realizar este proyecto de investigación.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

# DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD



UNIVERSIDAD PERUANA  
CAYETANO HEREDIA

## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	BASAURI MONDRAGON WILLIE LEONARDO
2.	CALLATOPA RAMOS DANIEL AUGUSTO

Pertencientes al programa de la **CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA**, autores del trabajo titulado: **PERFIL DE EXPRESIÓN DE ER, PR, HER2 Y Ki-67 EN BIOPSIAS DE CÁNCER DE MAMA EVALUADAS MEDIANTE QUPATH EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE PERÚ ENTRE LOS AÑOS 2024 Y 2025** el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO** bajo la modalidad de **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docente asesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	SALAS DUEÑAS YESSENIA IBETH	MEDICINA	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **18 %**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **trn:oid:::1:3485895046**; fecha de entrega: **19-02-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 20 de febrero del 2026.**

Firma del asesor  
N° DNI: 43071041  
ORCID: 0000-0003-4841-0810



## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN .....	1
II.	OBJETIVOS .....	5
III.	MATERIALES Y MÉTODOS .....	6
IV.	RESULTADOS ESPERADOS .....	13
V.	CONCLUSIONES .....	15
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	16
VII.	PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA .....	19

ANEXOS

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama representa la segunda neoplasia maligna más frecuente y una de las principales causas de mortalidad en mujeres a nivel mundial y nacional. Su heterogeneidad molecular determina diferencias pronósticas y terapéuticas relevantes, siendo su clasificación basada en la expresión de los receptores hormonales de estrógeno (ER) y progesterona (PR), la proteína HER2 y el marcador proliferativo Ki-67. En los últimos años, el uso de herramientas digitales como QuPath ha permitido optimizar la cuantificación inmunohistoquímica, mejorando la reproducibilidad y objetividad de los análisis histopatológicos. **Objetivos:** Identificar el perfil de expresión de los marcadores ER, PR, HER2 y Ki-67 en biopsias de cáncer de mama utilizando QuPath como herramienta de análisis digital, clasificar las muestras en los subtipos moleculares luminal A, luminal B, HER2-enriquecido y triple negativo, y analizar su frecuencia en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo 2024–2025. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, basado en la revisión de biopsias y piezas operatorias diagnosticadas como carcinoma invasivo de mama NST con estudios inmunohistoquímicos completos. Las muestras serán procesadas en el Servicio de Anatomía Patológica y analizadas con QuPath v0.6.0 mediante segmentación automatizada y cuantificación de la positividad e intensidad de expresión de cada marcador. Los datos se registrarán en una base anonimizada y se analizarán mediante estadística descriptiva. **Conclusiones:** El estudio aportará evidencia local sobre la distribución de los subtipos moleculares de cáncer de mama y se espera demostrar la utilidad de QuPath como herramienta de apoyo en patología digital, contribuyendo a análisis más precisos y reproducibles en hospitales públicos del Perú.

**Palabras clave:** neoplasias de la mama; inmunohistoquímica; biomarcadores de tumor

## ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer represents the second most frequent malignant neoplasm and one of the leading causes of mortality among women worldwide and nationally. Its molecular heterogeneity determines relevant prognostic and therapeutic differences, with classification based on the expression of estrogen (ER) and progesterone (PR) hormone receptors, the HER2 protein, and the proliferative marker Ki-67. In recent years, the use of digital tools such as QuPath has enabled the optimization of immunohistochemical quantification, improving the reproducibility and objectivity of histopathological analyses. **Objectives:** To identify the expression profile of ER, PR, HER2, and Ki-67 markers in breast cancer biopsies using QuPath as a digital analysis tool; to classify the samples into luminal A, luminal B, HER2-enriched, and triple-negative molecular subtypes; and to analyze their frequency at Hospital Nacional Cayetano Heredia during the 2024–2025 period. **Materials and methods:** A descriptive, cross-sectional, and retrospective study based on the review of biopsies and surgical specimens diagnosed with invasive breast carcinoma NST with complete immunohistochemical studies. Samples will be processed in the Department of Pathology and analyzed using QuPath v0.6.0 through automated segmentation and quantification of the positivity and intensity of expression of each marker. Data will be recorded in an anonymized database and analyzed using descriptive statistics. **Conclusions:** This study will provide local evidence on the distribution of breast cancer molecular subtypes and is expected to demonstrate the usefulness of QuPath as a supportive tool in digital pathology, contributing to more precise and reproducible analyses in public hospitals in Peru.

**Keywords:** breast neoplasms; immunohistochemistry; tumor biomarkers

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la segunda neoplasia maligna más común y la cuarta causa de muerte oncológica a nivel mundial. Según datos de GLOBOCAN 2022 (1,2), la tasa de incidencia estandarizada por edades para esta enfermedad corresponde a 46.8 casos por cada 100,000 mujeres, y se estima un incremento del 54.7 % en la incidencia hacia el año 2050. En Perú, el cáncer de mama también ocupa el segundo lugar en frecuencia, con una tasa de incidencia estandarizada de 39.3 casos por cada 100,000 mujeres en el año 2022. Se estima, además, que se diagnostican aproximadamente 7,797 nuevos casos anualmente en mujeres peruanas.

Una de las principales características del cáncer de mama es su marcada heterogeneidad histológica y molecular. Desde el punto de vista histopatológico, el tipo más frecuente es el carcinoma invasivo de mama de tipo no especial (NST, por sus siglas en inglés *no special type*) (3). Por otro lado, a nivel molecular, estos tumores se clasifican en función de la expresión de los receptores hormonales de estrógeno (ER) y progesterona (PR), la amplificación o sobreexpresión de la proteína HER2, los marcadores de proliferación (como el índice de Ki-67) y ciertas mutaciones genéticas (como BRCA1/2). A partir de estos criterios, se reconocen cuatro subtipos moleculares principales: luminal A, luminal B, HER2-enriquecido y cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés *triple-negative breast cancer*). Esta clasificación se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica y/o hibridación in situ (ISH, por sus siglas en inglés *in situ hybridization*) (4).

El subtipo luminal A suele asociarse con un pronóstico favorable, dado su bajo grado histológico, alta expresión de ER y PR, lo que se relaciona con una mejor respuesta a la terapia endocrina, y baja tasa de proliferación celular, evidenciada frecuentemente por un índice de Ki-67 inferior al 20 %, aunque este umbral puede variar según el protocolo utilizado (4,5). En contraste, los tumores luminal B, aunque también expresan ER, presentan niveles reducidos o ausentes de PR, junto con un mayor grado histológico y/o una mayor proliferación (Ki-67 > 20 %). Además, mientras que los tumores luminal A no expresan HER2, los luminal B pueden o no hacerlo, lo que permite su subclasificación en luminal B HER2- y HER2+, siendo estos últimos de peor pronóstico (4,6). Los tumores HER2-enriquecidos, por su parte, se caracterizan por un alto grado histológico, proliferación celular moderada a elevada y mínima o nula expresión de ER y PR. Finalmente, los TNBC representan el subtipo más agresivo, con alta tasa de proliferación, grado histológico elevado y ausencia de expresión de ER, PR y HER2.

El tratamiento del cáncer de mama se basa principalmente en el abordaje locorregional y la terapia sistémica. De forma general, los casos considerados "operables" deben ser tratados quirúrgicamente mediante tumorectomía o mastectomía, mientras que la terapia sistémica se administra como tratamiento adyuvante o neoadyuvante, en función del riesgo de recurrencia. Los factores moleculares que definen el subtipo tumoral han sido validados ampliamente como guías para la toma de decisiones terapéuticas. Así, todos los pacientes con tumores positivos para ER y/o PR, independientemente del estado de HER2, deben recibir

tratamiento endocrino. Sin embargo, la indicación de quimioterapia depende principalmente del grado de proliferación del tumor. Por ejemplo, en pacientes con tumores luminal A de baja carga tumoral, no se recomienda la quimioterapia. En este contexto, se consolida el concepto de “terapia personalizada” en cáncer de mama, orientado a adaptar el tratamiento según las características clínicas, moleculares y pronósticas de cada caso (4).

En los últimos años, se han desarrollado diversas herramientas digitales para el análisis e interpretación de bioimágenes. Entre ellas destaca QuPath, un software de código abierto ampliamente utilizado en patología digital, que permite la visualización y el análisis de láminas histológicas completas. Una de sus principales ventajas es la capacidad de “evaluar la presencia, localización e intensidad de expresión de biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos en secciones tisulares” (7). Bankhead et al. validaron QuPath como una plataforma de patología digital capaz de segmentar células y cuantificar marcadores inmunohistoquímicos en cáncer de mama de forma reproducible y con mayor eficiencia que el conteo manual (8). Posteriormente, Berben et al. demostraron una alta concordancia entre QuPath y el conteo manual para la cuantificación celular en tumores mamarios (9). El uso de este tipo de plataformas contribuye significativamente a la reproducibilidad de los resultados y a la reducción de la variabilidad interobservador, constituyendo un apoyo sustancial para el trabajo del médico patólogo.

En un estudio transversal realizado en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2020, se evaluaron 259 casos de cáncer de mama con el objetivo de describir el perfil inmunohistoquímico de esta neoplasia en pacientes atendidas en dicho establecimiento. Los resultados mostraron que el subtipo molecular más frecuente fue el luminal A, mientras que el menos común fue el HER2-enriquecido (10). Esta experiencia resalta la utilidad de la inmunohistoquímica como una herramienta accesible y eficaz para la caracterización molecular del cáncer de mama en contextos con recursos limitados, siendo de gran relevancia para la toma de decisiones clínicas. Asimismo, permite sentar las bases para futuras investigaciones orientadas a optimizar el diagnóstico y tratamiento en hospitales generales del país. En ese sentido, se refuerza la necesidad de desarrollar estudios que integren herramientas de análisis digital para sistematizar y estandarizar la evaluación de biomarcadores diagnósticos y pronósticos en esta enfermedad, contribuyendo así al avance hacia una patología más precisa y reproducible en el Perú.

## **II. OBJETIVOS**

### **A. Objetivo General:**

- Identificar el perfil de expresión de los marcadores tumorales HER2, ER, PR y Ki-67 en biopsias de cáncer de mama, utilizando QuPath como herramienta de análisis digital.

### **B. Objetivos Específicos:**

- Clasificar las biopsias en los subtipos moleculares luminal A, luminal B, HER2-enriquecido y triple negativo, según la expresión de los marcadores mencionados.
- Analizar la frecuencia de los subtipos moleculares de cáncer de mama en las biopsias evaluadas.

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

- A. Diseño del estudio:** estudio descriptivo transversal y retrospectivo.
- B. Población:** biopsias o piezas operatorias de glándulas mamarias que hayan sido diagnosticadas con carcinoma invasivo NST y cuenten con estudio inmunohistoquímico completo de los marcadores ER, PR, HER2 y Ki-67 efectuado en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia (Lima, Perú) en el periodo comprendido entre el 01 de abril de 2024 al 30 de abril de 2025. Se excluirán aquellos con datos demográficos incompletos o en los que el reporte inicial no corresponda a la muestra diagnóstica libre de tratamiento.
- C. Muestra:** se aplicará un muestreo no probabilístico por conveniencia dada la disponibilidad de biopsias procesadas en el HNCH. La muestra estará constituida por todas las biopsias de cáncer de mama que hayan sido procesadas con inmunohistoquímica para los marcadores expuestos en el periodo determinado y que cumplan con los criterios de selección.
- D. Criterios de selección:**
- a. Criterios de inclusión:**
- Biopsias o piezas operatorias de glándulas mamarias con el diagnóstico de carcinoma invasivo NST.
  - Biopsias o piezas operatorias con estudio inmunohistoquímico completo de los marcadores ER, PR, HER2 y Ki-67 efectuado en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia del 01 de abril de 2024 al 30 de abril de 2025.

- Biopsias o piezas operatorias correspondientes a mujeres mayores de 18 años de edad.

**b. Criterios de exclusión:**

- Biopsias o piezas operatorias derivadas de otro establecimiento con el diagnóstico de carcinoma invasivo de mama NST.
- Biopsias o piezas operatorias con láminas histológicas con deterioro significativo del tejido.
- Biopsias o piezas operatorias con láminas histológicas con artefactos por mala fijación.
- Biopsias o piezas operatorias con estudio inmunohistoquímico incompleto.
- Biopsias o piezas operatorias de pacientes previamente sometidas a tratamiento neoadyuvante para cáncer de mama.
- Biopsias o piezas operatorias con resultado HER2 2+ (equivoco) sin estudio confirmatorio de ISH.
- Imágenes digitales de láminas histológicas con escaneo defectuoso o que no consigan una calidad aceptable para el análisis digital.

**E. Definición operacional de variables:** se muestran en **Anexo 1**.

**F. Procedimientos y técnicas:**

Se solicitará permiso al HNCH para poder acceder a los informes anatomopatológicos. Todos los datos clínicos se extraerán de estos y se

colocarán en fichas de recolección de datos creadas por los investigadores del estudio en Microsoft Excel 2024 (**Anexo 2**).

Para este estudio se utilizarán láminas histológicas previamente procesadas y teñidas mediante inmunohistoquímica en el período abril 2024 - abril 2025. Para el procesamiento histológico original, las muestras de biopsias o piezas quirúrgicas fueron fijadas en formol bufferado al 10 %, seccionadas y embebidas en parafina siguiendo el protocolo rutinario del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Para el análisis inmunohistoquímico, se seleccionó la lámina más representativa de cada tumor y su bloque de parafina correspondiente. Las tinciones se realizaron en una plataforma automatizada Ventana Medical Systems (Roche), utilizando anticuerpos específicos: HER2/neu (clona 4B5), ER (clona SP1), PR (clona 1E2) y Ki-67 (clona MIB-1). Las láminas fueron validadas mediante la utilización de controles externos positivos. La interpretación de los biomarcadores inmunohistoquímicos (ER, PR, HER2 y Ki-67) se realizó de acuerdo con los criterios establecidos por el College of American Pathologists (CAP) (11).

Las láminas teñidas serán digitalizadas con un escáner MoticEasyScan Pro 6, convertidas a formato TIFF e importadas a QuPath v0.6.0 para su análisis. Cada imagen digitalizada será evaluada para verificar enfoque adecuado, ausencia de artefactos de escaneo y resolución suficiente para análisis celular. Las imágenes con defectos técnicos serán reescaneadas; si el problema persiste, el caso será excluido del análisis. El uso de QuPath se limitará exclusivamente a la evaluación de láminas previamente validadas,

y no reemplazará el uso de controles externos ni los procesos de validación inmunohistoquímica, los cuales se realizaron de acuerdo con los estándares del laboratorio.

Se aplicará segmentación automática mediante umbral de color H-DAB para la identificación de tejido tumoral. En cada lámina se delimitarán entre 3 y 5 regiones de interés (ROIs, por sus siglas en inglés *regions of interest*) que sumen un área total de 1 mm<sup>2</sup>, seleccionadas en zonas representativas con mayor densidad tumoral por los investigadores principales bajo supervisión del médico patólogo. En estas ROIs se calculará la densidad de células tumorales positivas, el porcentaje de positividad y la intensidad de expresión para cada marcador utilizando las herramientas de QuPath: Cell Detection, Cell Classification, Measure Intensity y Positivity Analysis. Estas funciones permiten segmentar, clasificar y cuantificar de manera reproducible la expresión de biomarcadores en células tumorales (**Anexo 3**). Finalmente, se clasificará cada caso en uno de los principales subtipos moleculares de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2-enriquecido y TNBC, utilizando los criterios clínico-patológicos definidos por ASCO/CAP y St. Gallen (11-14). Se realizará la interpretación de los biomarcadores según lo detallado en la guía de interpretación de biomarcadores elaborada para el presente estudio (**Anexo 4**). Los casos que durante el análisis con QuPath resulten con HER2 2+ (equivoco) serán excluidos de la clasificación en subtipos moleculares, dado que el HNCH no cuenta con la técnica de ISH para su confirmación.

Los resultados obtenidos con QuPath se contrastarán con los informes anatomopatológicos originales, los cuales representan el estándar clínico validado. La evaluación de los resultados la realizarán los investigadores principales bajo supervisión de un médico patólogo del Servicio de Anatomía Patológica del HNCH. En caso de discrepancias, se registrarán en la sección de “Observaciones” de la ficha de recolección de datos, especificando el marcador o los marcadores involucrados, y el caso será reevaluado por el médico patólogo supervisor. Posteriormente, se describirán en los resultados, analizando sus posibles causas en la discusión.

**G. Plan de análisis:** los datos recolectados en este estudio serán analizados usando el programa STATA versión 19 y Microsoft Excel 2024. La información será presentada en tablas de doble entrada y en gráficos. En el caso de las variables categóricas, se utilizarán frecuencias y porcentajes; y para las variables continuas, se emplearán las medidas de tendencia central, entre ellas media y mediana.

**H. Aspectos éticos:**

**a. Valor:** Los resultados de esta investigación contribuirán al conocimiento sobre la expresión de biomarcadores inmunohistoquímicos (HER2, ER, PR y Ki-67) en el cáncer de mama en el contexto peruano, lo cual será útil para fortalecer el diagnóstico, la clasificación molecular y eventualmente orientar decisiones terapéuticas. Además, el uso de herramientas de análisis digital como QuPath puede sentar precedentes para futuras implementaciones en hospitales públicos del país.

- b. Validez científica:** El estudio tendrá validez científica porque se realizará con una metodología adecuada para su objetivo principal. La utilización de QuPath como herramienta de cuantificación automatizada aporta objetividad y reproducibilidad a los resultados. La contrastación con los informes anatomopatológicos permitirá verificar la concordancia de los datos; cualquier discrepancia será analizada sin modificar los reportes originales, priorizando estándares clínicos validados.
- c. Selección equitativa del sujeto:** Se considerará un muestreo no probabilístico y se incluirán todas las biopsias de cáncer de mama que cumplan con los criterios de selección.
- d. Proporción favorable riesgo-beneficio:** El presente proyecto es un estudio descriptivo de corte transversal y no implica ningún tipo de intervención sobre pacientes ni manipulación directa de muestras biológicas. Los datos clínicos se obtendrán únicamente de informes anatomopatológicos, y se manejarán de forma codificada. No existen riesgos para los sujetos incluidos indirectamente.
- e. Evaluación ética:** El presente protocolo será debidamente registrado en el SIDISI-UPCH y enviado a su respectiva revisión por el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) previo a su ejecución.

- f. Consentimiento informado:** No requerirá un consentimiento informado, sólo la aprobación por parte del comité de ética del HNCH.
- g. Respeto a los sujetos inscritos:** Se garantizará el respeto y la confidencialidad de todos los datos recogidos. Los investigadores codificarán cada caso con un número de identificación anónimo y almacenarán la base de datos en un documento de computadoras personales con contraseña. Solo los investigadores tendrán acceso a la base original y no se publicará ningún dato que pueda permitir la identificación de las pacientes.
- h. Diseminación:** La difusión de los resultados se realizará a través del programa de difusión para proyectos de alumnos de pregrado de la unidad de investigación de la UPCH. Se publicará en una revista científica.

#### **IV. RESULTADOS ESPERADOS**

Se espera que, tras el análisis de las biopsias de cáncer de mama mediante la herramienta digital QuPath, se logre obtener un perfil detallado y cuantitativo de la expresión de los marcadores hormonales estrógeno (ER), progesterona (PR), HER2 y el índice proliferativo Ki-67, permitiendo caracterizar con precisión los subtipos moleculares predominantes en la población atendida en el Hospital Cayetano Heredia. Se anticipa que la mayor proporción de casos corresponderá al subtipo luminal A, seguido por luminal B, con menor frecuencia de HER2 positivo y triple negativo, concordando con la distribución descrita en artículos internacionales y en un estudio nacional reciente (4,6,10).

El uso de QuPath permitirá cuantificar objetivamente la inmunoexpresión de estos marcadores, reduciendo la variabilidad interobservador y aumentando la reproducibilidad de los resultados. Se espera explorar asociaciones entre la intensidad y proporción de marcación de los biomarcadores y variables clínico-patológicas como edad, tipo histológico, grado de diferenciación y tamaño tumoral, las cuales serán analizadas mediante el software Stata con métodos estadísticos apropiados. Asimismo, se espera que este método pueda consolidarse como una alternativa confiable y reproducible frente al análisis manual convencional y con una mayor eficiencia en el tiempo de análisis por muestra.

Desde una perspectiva epidemiológica, se prevé que los resultados permitan establecer una línea base institucional sobre la distribución de los subtipos moleculares de cáncer de mama en el hospital de estudio, contribuyendo a mejorar la estratificación pronóstica y a orientar decisiones terapéuticas más personalizadas.

De confirmarse la utilidad y precisión del método, este trabajo podría sustentar la implementación rutinaria de herramientas digitales de análisis histopatológico en los servicios de anatomía patológica de hospitales nacionales, optimizando tanto el tiempo diagnóstico como la investigación oncológica.

Finalmente, se espera que los hallazgos generen evidencia local relevante que permita futuras comparaciones con estudios internacionales y sirva como base para proyectos multicéntricos que evalúen el impacto pronóstico y terapéutico de los diferentes perfiles moleculares del cáncer de mama en el contexto peruano.

## V. CONCLUSIONES

Los resultados esperados de este estudio aportarán evidencia sobre la utilidad del análisis digital mediante QuPath en la evaluación inmunohistoquímica del cáncer de mama, destacando su potencial como herramienta complementaria al diagnóstico del médico patólogo. Este enfoque representa un avance hacia la modernización de la anatomía patológica, al ofrecer una cuantificación más precisa, reproducible y objetiva de los biomarcadores tumorales ER, PR, HER2 y Ki-67.

El desarrollo del estudio en el Hospital Nacional Cayetano Heredia contribuirá a fortalecer la capacidad diagnóstica institucional mediante la incorporación de herramientas de patología digital, permitiendo optimizar los tiempos de análisis, reducir la variabilidad interobservador y mejorar la estandarización de los resultados. Asimismo, los hallazgos podrán servir como referencia para futuros proyectos de validación e implementación de tecnologías digitales en otros hospitales del país.

Finalmente, la aplicación de QuPath como método de análisis digital favorecerá la precisión diagnóstica en el cáncer de mama y abrirá la posibilidad de integrar análisis automatizado e inteligencia artificial en la rutina histopatológica. De este modo, el estudio aportará una base científica para la incorporación de nuevas tecnologías en la investigación y gestión hospitalaria, contribuyendo al fortalecimiento de la patología digital y al avance de la medicina personalizada en el Perú.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024 [citado el 28 de enero de 2026]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow [Internet]. Lyon, France: IARC; 2024 [citado el 28 de enero de 2026]. Data version: GLOBOCAN 2022 (version 1.1; 08 de febrero de 2024). Disponible en: <https://gco.iarc.who.int>
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO Classification of Tumours Series; vol. 2).
4. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:66. doi: 10.1038/s41572-019-0111-2.
5. Li Y, Yang D, Yin X, Zhang X, Huang J, Wu Y, et al. Clinicopathological characteristics and breast cancer-specific survival of patients with single hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1918160. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.18160.
6. Kang B, Lee J, Jung JH, Kim WW, Keum H, Park HY. Differences in clinical outcomes between HER2-negative and HER2-positive luminal B breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(34):e34772. doi:10.1097/MD.00000000000034772

7. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep.* 2017;7:16878. doi: 10.1038/s41598-017-17204-5.
8. Bankhead P, Fernández JA, McArt DG, Boyle DP, Li G, Loughrey MB, et al. Integrated tumor identification and automated scoring minimizes pathologist involvement and provides new insights to key biomarkers in breast cancer. *Lab Invest* [Internet]. 2018;98(1):15–26. doi:10.1038/labinvest.2017.131
9. Berben L, Wildiers H, Marcelis L, Antoranz A, Bosisio F, Hatse S, et al. Computerised scoring protocol for identification and quantification of different immune cell populations in breast tumour regions by the use of QuPath software. *Histopathology* [Internet]. 2020;77(1):79–91. doi:10.1111/his.14108
10. Chachaima-Mar JE, Pineda-Reyes J, Marín R, Lozano-Miranda Z, Chian-García C. Perfil inmunofenotípico de cáncer de mama de pacientes atendidas en un hospital general de Lima, Perú. *Rev Med Hered.* 2020;31(4):235–41.
11. College of American Pathologists. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. Version Breast Biomarkers 1.6.1.0. Northfield (IL): College of American Pathologists; 2025 Jun. Disponible en: [www.cap.org/cancerprotocols](http://www.cap.org/cancerprotocols)
12. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement,

recurrence patterns and disease-free survival. *Breast*. 2016;29:181–5.  
doi:10.1016/j.breast.2016.07.016

13. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-CAP guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2023. doi:10.5858/arpa.2023-0950-SA
14. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346–66.  
doi:10.1200/JCO.19.02309

## VII. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

**Cuadro 1.** Presupuesto para la investigación.

<b>Materiales e insumos</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Costo unitario (S/.)</b>	<b>Total (S/.)</b>
Electricidad	6 meses	S/. 20 /mes	S/. 120
Internet	6 meses	S/. 50 /mes	S/. 300
Movilidad	6 meses	S/. 120 /mes	S/. 720
Unidad de almacenamiento (disco externo)	2	S/. 250	S/. 500
Material de escritorio	2	S/. 50	S/. 100
Software QuPath	2	S/. 0	S/. 0
<b>Total (S/.)</b>			<b>S/. 1,740</b>

**Cuadro 2.** Cronograma del estudio.

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>Ene 2026</b>	<b>Feb 2026</b>	<b>Mar 2026</b>	<b>Abr 2026</b>	<b>May 2026</b>	<b>Jun 2026</b>	<b>Jul 2026</b>
Redacción del protocolo							
Presentación a Facultad de Medicina							
Presentación comité de ética							
Recolección de datos							
Procesamiento y análisis de datos							

**Cuadro 2.** Cronograma del estudio (continuación).

Redacción del manuscrito final							
Entrega del Proyecto como Trabajo de Investigación							
Publicación del manuscrito							

Nota: El periodo de procesamiento histológico original de las muestras (01/04/2024 - 30/04/2025) es independiente del periodo de análisis del estudio.

## ANEXOS

### Anexo 1. Cuadro de operacionalización de variables.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores	Indicador
Edad	Número de años de la paciente cumplidos al momento de la biopsia o cirugía	Cuantitativa discreta	De razón	Expresado en números enteros	Años
Total de células tumorales	Número total de células tumorales detectadas en las ROIs seleccionadas, según conteo de QuPath.	Cuantitativa discreta	De razón	Expresada en números enteros	Células
Células tumorales positivas para ER	Número de células tumorales positivas para ER en las ROIs, según el conteo de QuPath.	Cuantitativa discreta	De razón	Expresado en números enteros	Células
Células tumorales positivas para PR	Número de células tumorales positivas para PR en las ROIs, según el conteo de QuPath.	Cuantitativa discreta	De razón	Expresado en números enteros	Células
Células tumorales positivas para HER2	Número de células tumorales positivas para HER2 en las ROIs, según el conteo de QuPath.	Cuantitativa discreta	De razón	Expresado en números enteros	Células
Células tumorales positivas para Ki-67	Número de células tumorales positivas para Ki-67 en las ROIs, según el conteo de QuPath.	Cuantitativa discreta	De razón	Expresado en números enteros	Células
Densidad de células tumorales positivas	Número de células tumorales positivas para ER por milímetro cuadrado en las ROIs,	Cuantitativa continua	De razón	Expresado en números decimales	Células/m <sup>2</sup>

para ER	según el conteo de Qupath.				
Densidad de células tumorales positivas para PR	Número de células tumorales positivas para PR por milímetro cuadrado en las ROIs, según el conteo de Qupath.	Cuantitativa continua	De razón	Expresado en números decimales	Células/m <sup>2</sup>
Densidad de células tumorales positivas para HER2	Número de células tumorales positivas para HER2 por milímetro cuadrado en las ROIs, según el conteo de Qupath.	Cuantitativa continua	De razón	Expresado en números decimales	Células/m <sup>2</sup>
Densidad de células tumorales positivas para Ki-67	Número de células tumorales positivas para Ki-67 por milímetro cuadrado en las ROIs, según el conteo de Qupath.	Cuantitativa continua	De razón	Expresado en números decimales	Células/m <sup>2</sup>
Proporción de células tumorales positivas para ER	Número de células tumorales positivas para ER en las ROIs dividido entre el número total de células tumorales en las ROIs, según el conteo de QuPath.	Cuantitativa continua	De razón	Expresado en porcentaje	% de células tumorales positivas para ER
Proporción de células tumorales positivas para PR	Número de células tumorales positivas para PR en las ROIs dividido entre el número total de células tumorales en las ROIs, según el conteo de QuPath	Cuantitativa continua	De razón	Expresado en porcentaje	% de células tumorales positivas para PR
Proporción de células tumorales positivas para HER2	Número de células tumorales positivas para HER2 en las ROIs dividido entre el número total de células tumorales en las ROIs, según el	Cuantitativa continua	De razón	Expresado en porcentaje	% de células tumorales positivas para HER2

	conteo de QuPath.				
Proporción de células tumorales positivas para Ki-67 (índice de proliferación de Ki-67)	Número de células tumorales positivas para Ki-67 en las ROIs, dividido entre el número total de células tumorales en las ROIs, según el conteo de QuPath.	Cuantitativa continua	De razón	Expresado en porcentaje	% de células tumorales positivas para Ki-67
Clasificación de expresión de ER	Clasificación de ER basada en el porcentaje de células tumorales positivas, según criterios ASCO/CAP.	Cualitativa dicotómica	Nominal	(1) Positivo ( $\geq 1\%$ ) (2) Negativo ( $< 1\%$ )	Expresión de ER
Clasificación de expresión de PR	Clasificación de PR basada en el porcentaje de células tumorales positivas, según criterios ASCO/CAP.	Cualitativa dicotómica	Nominal	(1) Positivo ( $\geq 1\%$ ) (2) Negativo ( $< 1\%$ )	Expresión de PR
Clasificación de expresión de HER2	Clasificación de HER2 basada en el porcentaje de células tumorales positivas, según criterios ASCO/CAP.	Cualitativa ordinal	Ordinal	(0) Negativo (1) 1+ (débil) (2) 2+ (equivoco) (3) 3+ (positivo)	Score HER2
Clasificación del índice de proliferación de Ki-67	Categorías de proliferación basadas en el porcentaje de Ki-67, según criterios St. Gallen.	Cualitativa ordinal	Ordinal	(1) Grado bajo ( $< 20\%$ ) (2) Grado alto ( $\geq 20\%$ )	Categoría de proliferación
Intensidad media de tinción para ER	Valor promedio de la densidad óptica DAB (DAB OD) de las células tumorales positivas para ER en las ROIs, según QuPath.	Cuantitativa continua	De razón	Expresada en números decimales del 0 al 1	Valor promedio de intensidad
Intensidad	Valor promedio de la	Cuantitativa	De razón	Expresada	Valor

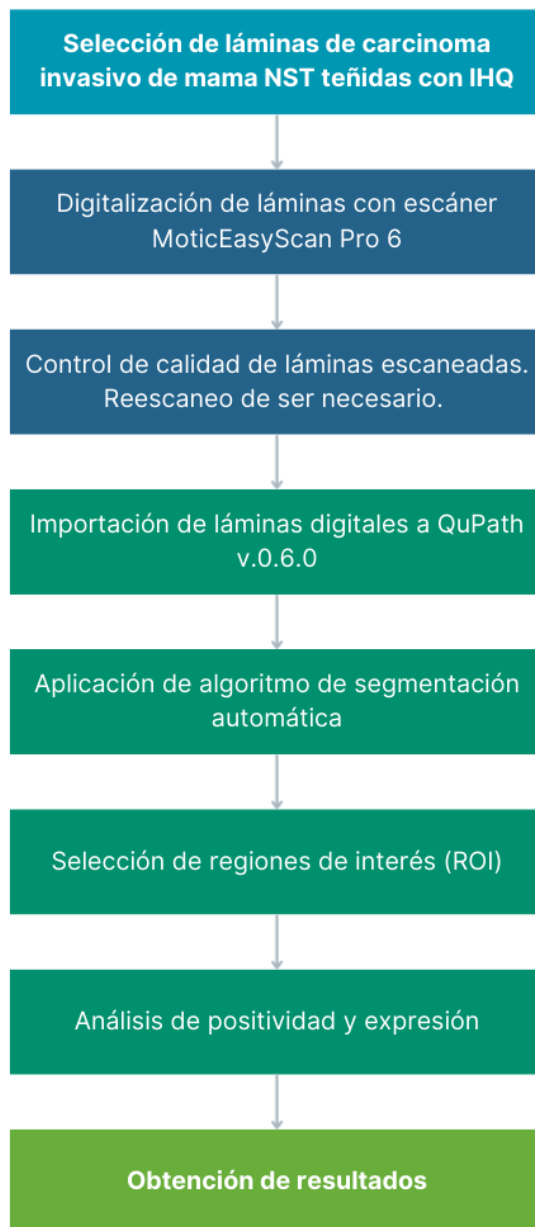
media de tinción para PR	densidad óptica DAB (DAB OD) de las células tumorales positivas para PR en las ROIs, según QuPath.	continua		en números decimales del 0 al 1	promedio de intensidad
Intensidad media de tinción para HER2	Valor promedio de la densidad óptica DAB (DAB OD) de las células tumorales positivas para HER2 en las ROIs, según QuPath.	Cuantitativa continua	De razón	Expresada en números decimales del 0 al 1	Valor promedio de intensidad
Intensidad media de tinción para Ki-67	Valor promedio de la densidad óptica DAB (DAB OD) de las células tumorales positivas para Ki-67 en las ROIs, según QuPath.	Cuantitativa continua	De razón	Expresada en números decimales del 0 al 1	Valor promedio de intensidad
Subtipo molecular	Subtipo molecular según la positividad o negatividad de los marcadores estudiados.	Cualitativa politómica	Nominal	(1) Luminal A (2) Luminal B (3) HER2-enriquecido (4) TNBC	Subtipo molecular

**Anexo 2.** Ficha de recolección de datos.

Código de muestra		
Edad de la paciente (años)		
Fecha de toma de muestra (dd/mm/aaaa)		
Fecha de informe (dd/mm/aaaa)		
Total de células tumorales detectadas		
ER	Células tumorales positivas	
	Densidad de células positivas (células/mm <sup>2</sup> )	
	Proporción de células positivas (%)	
	Intensidad media de tinción	
	Clasificación	<input type="checkbox"/> Positivo ( $\geq 1\%$ ) <input type="checkbox"/> Negativo ( $< 1\%$ )
PR	Células tumorales positivas	
	Densidad de células positivas (células/mm <sup>2</sup> )	
	Proporción de células positivas (%)	
	Intensidad media de tinción	
	Clasificación	<input type="checkbox"/> Positivo ( $\geq 1\%$ ) <input type="checkbox"/> Negativo ( $< 1\%$ )
HER2	Células tumorales positivas	
	Densidad de células positivas (células/mm <sup>2</sup> )	

	Proporción de células positivas (%)	
	Intensidad media de tinción	
	Clasificación	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 3+
Ki-67	Células tumorales positivas	
	Densidad de células positivas (células/mm <sup>2</sup> )	
	Proporción de células positivas (%)	
	Intensidad media de tinción	
	Clasificación	<input type="checkbox"/> Bajo (<20%) <input type="checkbox"/> Alto (≥20%)
Subtipo molecular asignado		Luminal A / Luminal B HER2- / Luminal B HER2+ / HER2-enriquecido / TNBC
Caso incluido en análisis final		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Si “No”, motivo de exclusión:
Observaciones		

**Anexo 3.** Diagrama de flujo del proceso metodológico en QuPath.



**Anexo 4.** Clasificación molecular.

Luminal A	ER+ y PR+; HER2- (0/1+); Ki-67 <20%
Luminal B (HER2-)	ER+; PR- o PR+ con Ki-67 $\geq$ 20%; HER2-
Luminal B (HER2+)	ER+ con HER2+ (3+) y Ki-67 $\geq$ 20%
HER2-enriquecido	ER- y PR- y HER2+ (3+)
TNBC	ER-, PR-, HER2- (0/1+)

Realizada según criterios ASCO/CAP y St. Gallen (11-14).