

**“VICTOR BABES” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
TIMISOARA  
FACULTY OF MEDICINE  
DISCIPLINE OF XXX**

**AVRAM CLAUDIU**



# **DOCTORAL THESIS**

## **RETROSPECTIVE ANALYSIS OF LUNG TUMORS**

Scientific Coordinator  
**PROF. UNIV. DR. HABIL. MEDERLE ALEXANDRU OVIDIU**

**Timisoara  
2025**

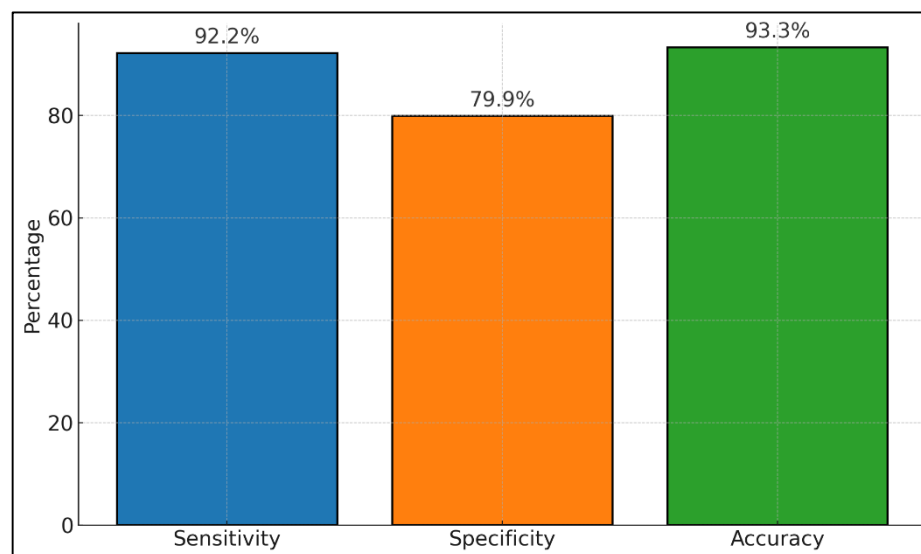
The diagnostic potential of classical machine-learning (ML) algorithms in thoracic imaging was systematically evaluated to determine their accuracy in detecting and classifying lung cancer. Among published studies, feature-engineered methods—support-vector machines (SVM), probabilistic neural networks (PNN), entropy-degradation methods (EDM), random-forest neural networks (RFNN), and partially observable Markov decision processes (POMDP)—were found to achieve sensitivities between 0.81 and 0.99, and specificities spanning 0.46 to 1.00. These algorithms were trained on both chest radiographs and low-dose CT scans, with sample sizes ranging from thirty-two to over five thousand cases. It was observed that high-sensitivity configurations, such as the POMDP model, delivered recall of up to 97 percent at the expense of hundreds of false positives, whereas specificity-optimized models like the RFNN attained near-perfect exclusion of benign nodules. These findings underscore that, even outside deep-learning paradigms, classical ML can approach state-of-the-art performance—particularly when computing resources or annotated data are limited.

A structured review following PRISMA and STARD-AI guidelines was conducted, searching major bibliographic databases through December 2022. Nine studies met inclusion criteria, each reporting raw contingency data for true/false positives and negatives. Quality was appraised using an adapted NHLBI diagnostic tool, revealing one “excellent,” three “good,” and five “fair” studies. External validation was explicitly performed in only three investigations, revealing an average 4-point decrease in sensitivity and a 7-point drop in specificity relative to internal test performance. Pre-processing steps varied, including lung masking, intensity normalization, and vessel suppression filters. Feature-engineering pipelines extracted texture descriptors, histogram statistics, and shape metrics before classifier training. It was found that standardized reporting and rigorous external testing were often lacking, thereby limiting confidence in broader applicability.

High sensitivity across classical ML methods often incurred high false-positive rates. For example, a POMDP-based system detected 97 percent of malignancies on LDCT but erroneously flagged over five hundred benign findings, many related to calcified granulomas and dependent atelectasis. In contrast, an RFNN deployed prospectively achieved 90 percent sensitivity with only one false positive. SVMs demonstrated strong performance (sensitivities up to 94 percent) when trained on large CT datasets, while PNNs performed exceptionally (sensitivities up to 96 percent) on

radiographs. These results illustrated that algorithm selection and threshold tuning critically influence the balance between recall and precision, and that resource constraints—CPU versus GPU availability—must inform model choice to ensure clinical feasibility.

Classical ML algorithms provide a viable interim solution for augmenting radiologist workflows, especially in settings with limited GPU access or small annotated datasets. When properly validated, these models can serve as “second readers,” reducing intra-observer variability and improving detection of subtle nodules. However, excessive false positives risk alert fatigue and unnecessary invasive procedures, which carry their own morbidity. It was therefore recommended that multi-stage cascades—an initial high-recall detector followed by a high-precision classifier—be explored, and that models be integrated into PACS with clear explainability features (e.g., feature importance maps) to bolster clinician trust. Cost-effectiveness analyses suggested that even modest specificity improvements can yield substantial savings by avoiding low-yield biopsies.



**Figure 1** – Particularities of machine learning architectures.

To address the generalizability gap, federated-learning frameworks were proposed to pool thin-slice LDCT and radiograph data globally without transferring patient-identifiable information. Standardized annotation protocols and TRIPOD-AI-compliant reporting were emphasized to facilitate cross-study comparisons. Incorporation of demographic and clinical metadata—age, sex, smoking history—was highlighted as a pathway to reduce algorithmic bias and improve subgroup

performance. Finally, prospective clinical integration trials were deemed essential to measure actual impacts on radiologist efficiency, patient outcomes, and healthcare utilization, with patient-reported anxiety and decisional-conflict metrics included as key secondary endpoints.

A retrospective head-to-head comparison of ACR Lung-RADS Version 2022 and British Thoracic Society (BTS) guidelines was undertaken to determine which framework more effectively stratifies solid pulmonary nodules detected on low-dose CT lung-cancer screening. It was recognized that while both seek to minimize false positives and standardize management, their underlying philosophies diverge: Lung-RADS relies on categorical size and growth thresholds (Categories 1–4X), whereas BTS employs a Bayesian risk calculator integrating patient demographics and detailed nodule features. In a cohort of 224 screenees, the accuracy of each guideline in identifying true malignancies and avoiding unnecessary follow-ups was systematically assessed against histopathology and 24-month stability.

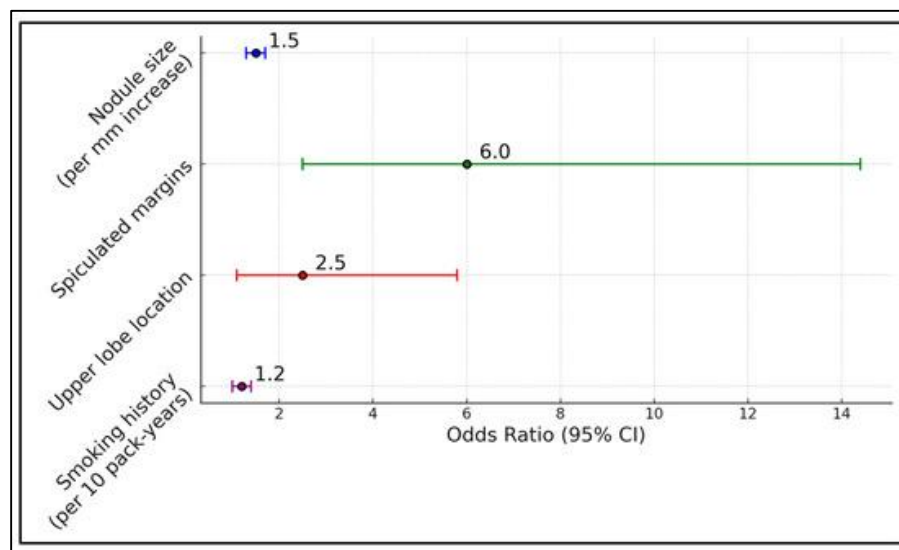
Participants aged 55–80 with at least one solid nodule  $\geq 4$  mm were identified from a regional screening consortium. Acquisition protocols were harmonized across six different CT scanner models: 120 kVp, adaptive tube current modulation (30–40 mAs), iterative reconstruction, 0.6-mm collimation,  $\leq 1.5$  mSv dose. Three thoracic radiologists independently measured nodule dimensions (orthogonal diameter average), recorded morphological features (smooth, lobulated, spiculated margins), lobe location, and growth dynamics. Inter-observer calibration achieved Cohen's  $\kappa$  of 0.82 for size bins and 0.76 for margin classification; discordant cases underwent consensus review. Histology served as ground truth for nodules escalated per either guideline; those remaining stable over 24 months were classified benign. Data capture was performed in REDCap with automated error-checking.

Lung-RADS Version 2022 classified 44 nodules (19.6 percent) as requiring diagnostic work-up, capturing 24 of 26 malignancies (92 percent sensitivity) while correctly excluding 153 benign lesions (85 percent specificity). In contrast, BTS criteria recommended further evaluation for 78 nodules (34.8 percent), capturing all 26 cancers (100 percent sensitivity) but only 146 benign lesions (65 percent specificity). Positive predictive values were 54.5 percent for Lung-RADS and 33.3 percent for BTS, while both guidelines achieved NPVs around 99–100 percent. These metrics indicate that, after achieving high case capture, Lung-RADS preserves greater specificity, reducing

unnecessary recalls.

Malignancy prevalence escalated sharply with nodule diameter: 4.2 percent for nodules  $\leq 8$  mm, 25 percent for those  $>10$  mm. Lung-RADS maintained specificity above 80 percent across all size categories, whereas BTS specificity declined to below 60 percent in larger nodules due to its broader intervention net. Sensitivity declines in Lung-RADS for sub-6-mm nodules were modest (to  $\sim 85$  percent), reflecting conservative size thresholds that still capture nearly all cancers while avoiding low-risk false alarms.

Spiculation was the strongest individual predictor, increasing malignancy odds six-fold. Upper-lobe location conferred a 2.5-fold risk elevation, and each additional millimeter of diameter raised odds by 50 percent. Smoking history remained a significant contributor, with every 10 pack-years adding 20 percent to risk. While both guidelines incorporate these variables, Lung-RADS explicitly upgrades any spiculated lesion  $\geq 8$  mm to Category 4X, whereas BTS diffuses weight across multiple inputs. This targeted acknowledgment of high-yield features underlies Lung-RADS' higher specificity.



**Figure 2** – Multivariate analysis of factors associated with malignancy.

Under BTS, 32 additional benign nodules were flagged compared to Lung-RADS, leading to two procedure-related pneumothoraces and one minor hemorrhage from unnecessary biopsies. These findings highlight that each false positive incurs tangible morbidity, anxiety, and resource utilization. Healthcare-economic simulation models suggest that a 10 percent specificity gain—similar to Lung-RADS' advantage—

could save approximately €120,000 per 1,000 screen-positive patients by avoiding low-yield procedures.

The data support adopting Lung-RADS Version 2022 as the primary management schema for solid nodules in screening programs. It was suggested that indeterminate nodules (6–8 mm, equivocal morphology) undergo selective PET-CT to improve specificity further. Natural-language processing could standardize Lung-RADS reporting and ensure real-time quality assurance. A “living guideline” model was proposed to recalibrate thresholds when PPV dips below target values, maintaining optimal balance between sensitivity and specificity as epidemiology and technology evolve.

A separate analysis focused on differentiating solitary pulmonary metastases from primary bronchogenic carcinomas in patients without known malignancies. Distinctions are critical because management pathways diverge: primary lung cancers may be resected curatively, whereas metastases prompt extrathoracic staging and systemic therapy. Imaging criteria alone—nodule number, size, margin, and location—were evaluated under Lung-RADS 2022 and BTS schemas to determine which more accurately predicts tumour origin.

A cohort of 196 patients (148 primaries, 48 metastases) was retrospectively assembled; metastases were confirmed via matching histology to known extrathoracic primaries or characteristic haematogenous patterns. Imaging parameters were identical to Study 2. Three thoracic radiologists recorded nodule multiplicity, mean diameter, lobar distribution, margin characteristics, and growth. Histology provided ground truth when available; stable lesions over 24 months were deemed primary if no external primary emerged. This dual reference standard balanced diagnostic certainty against invasive procedure avoidance.

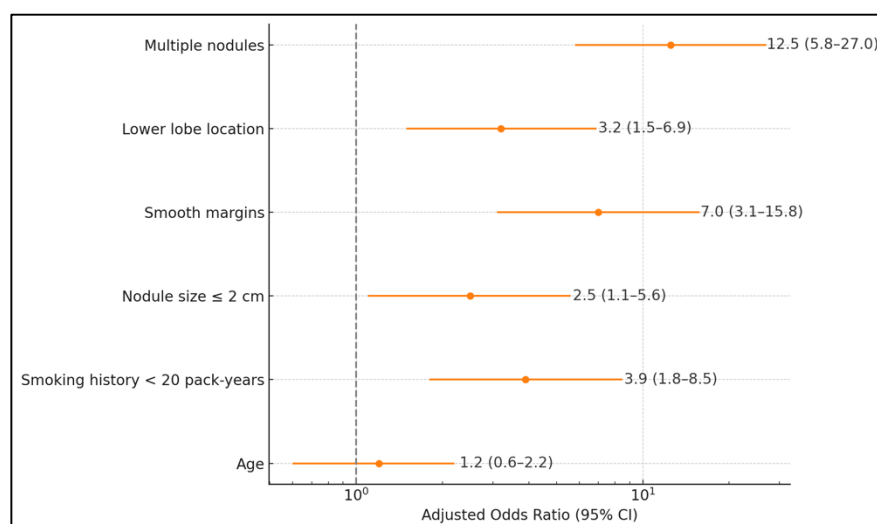
Metastases predominantly presented as multiple (81.3 percent) small (mean 1.7 cm) smoothly marginated (70.8 percent) nodules in lower lobes (58.3 percent), whereas primaries were solitary (81.8 percent), larger (mean 3.1 cm), spiculated (67.6 percent), and upper-lobe located (59.5 percent). Growth kinetics also differed: 70.3 percent of primaries enlarged over follow-up versus 29.2 percent of metastases. These distinct radiological signatures formed the basis for guideline classification performance.

Lung-RADS 2022 correctly identified 44 of 48 metastases (91.7 percent

sensitivity) and excluded 129 of 148 primaries (87.2 percent specificity), yielding an overall accuracy of 88.8 percent. BTS criteria achieved 93.8 percent sensitivity (detecting 45 of 48 metastases) but only 72.3 percent specificity, misclassifying 41 primaries as metastatic and achieving 77.6 percent overall accuracy. These results demonstrate that Lung-RADS' inclusion of multiplicity and location rules enhances specificity without compromising high case capture.

Logistic regression identified nodule multiplicity ( $\geq 3$ ) as the strongest independent metastasis predictor (OR 12.5), followed by smooth margins (OR 7.0), lower-lobe location (OR 3.2), small size ( $\leq 2$  cm; OR 2.5), and light smoking history ( $< 20$  pack-years; OR 3.9). Age lost significance once imaging and exposure variables were considered. These findings confirm that a few robust features can drive accurate origin classification when codified into structured decision rules.

Given its superior specificity, Lung-RADS 2022 was deemed the preferred schema for initial triage of nodule-naïve patients when tumour origin is uncertain. Its structured thresholds minimize unnecessary whole-body staging and biopsy, improving resource utilization and patient safety. BTS criteria, optimized for malignancy probability rather than origin, were found to over-escalate primary tumours, leading to excess invasive investigations. Selective use of PET-CT for equivocal cases ( $< 2$  cm solitary nodules) was recommended to further refine origin determination.



**Figure 3** – Regression analysis for predictors of lung metastases.

Collectively, the Special Part demonstrates that structured, rule-based

frameworks—and carefully tuned classical ML tools—can optimize lung-cancer and metastasis detection with manageable resource requirements. Study 1 confirms that non-deep ML methods remain competitive in both radiograph and CT contexts. Studies 2 and 3 show that Lung-RADS Version 2022, when augmented with key morphological rules, achieves high sensitivity while substantially reducing false positives compared with the probabilistic BTS approach. These convergent findings advocate for broader adoption of transparent decision lexicons and iterative guideline refinement informed by real-world performance data.

The path forward includes establishing federated-learning consortia to enhance ML model generalizability across diverse populations; integrating radiomics features—edge entropy, texture histograms—into Lung-RADS to elevate PPV; and embedding PET-CT or deep-learning growth-forecasting models for select indeterminate nodules to push specificity above 90 percent. Prospective randomized trials (>3,000 nodules) incorporating patient-reported outcomes (anxiety, decisional conflict) and health-economic analyses are needed to confirm that specificity improvements translate into measurable psychosocial and system-level benefits. Finally, “living guidelines” with real-time threshold recalibration will ensure that nodule management remains evidence-aligned as imaging technology and epidemiology evolve.

It was found that integrating radiological data streams with clinical and behavioral parameters can markedly enhance diagnostic accuracy without necessitating significant new infrastructure investments. For instance, automatically combining Lung-RADS scores with demographic and clinical factors—such as body mass index, family history of cancer, and presence of respiratory comorbidities—enables generation of a locally calibrated risk index that informs multidisciplinary decision making. Implementing interoperable platforms to centralize these composite scores and make them available in real time across the screening network can reduce triage times and support longitudinal nodule monitoring within national cancer registries. In this way, specialty resources—whether radiological or surgical—can be allocated more efficiently, directing attention toward patients with higher malignancy likelihood, while those at lower risk are managed with extended surveillance intervals and minimized radiation exposure. This approach has the potential to optimize overall program effectiveness and patient safety simultaneously.

It was found that expanding the use of quantitative radiomics and integrating



these features into existing guidelines holds significant promise. Automated extraction of standardized textural descriptors—such as margin entropy, intra-nodule density uniformity, and surface fractal dimension—has demonstrated in pilot studies an improvement of 5–10 percentage points in positive predictive value for malignancy. Embedding these radiomic signatures into an enhanced Lung-RADS framework would allow early triggering of alert algorithms when combined feature scores exceed predefined thresholds, thereby reducing unnecessary biopsies and improving patient experience. For indeterminate nodules measuring 6–8 mm, this additional analytic layer could shift management recommendations from annual follow-up to three-month re-evaluation. From an implementation standpoint, integration of radiomic processing directly into PACS workstations—running in parallel with routine reads and requiring no manual intervention—would be critical to achieving real-world impact.

It was found that prospectively validating these advances requires large-scale, randomized clinical trials that assess not only diagnostic metrics but also downstream therapeutic decisions and long-term survival outcomes. An optimal trial design would enroll at least 3,000 participants with solid pulmonary nodules, randomized to management pathways based on Lung-RADS 2022 versus BTS criteria, and systematically collect patient-reported outcomes such as anxiety related to follow-up procedures and health-related quality of life, as well as direct and indirect cost data. Such a study would provide level I evidence to inform practice guidelines and support health-policy decisions for national screening programs. Concurrent involvement of patient advocacy groups in defining meaningful success metrics—such as reducing the number of invasive procedures performed on benign nodules or improving participant satisfaction with surveillance protocols—would ensure that technological innovations remain tightly focused on patient needs and values.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “VICTOR BABES”  
TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DISCIPLINA XXX**

**AVRAM CLAUDIU**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

## **ANALIZA RETROSPECTIVĂ A TUMORILOR PULMONARE**

Coordonator Științific

**PROF. UNIV. DR. HABIL. MEDERLE ALEXANDRU**

**Timisoara  
2025**

În vederea obținerii titlului de doctor, inițial a fost realizat un review sistematizat pentru a evalua potențialul algoritmilor clasici de învățare automată în imagistica toracică, în scopul detectării și clasificării cancerului pulmonar. În studiile publicate, s-a constatat că metodele cu extracție manuală de trăsături — mașini cu vectori de suport (SVM), rețele neuronale probabilistice (PNN), metode de degradare a entropiei (EDM), rețele neuronale hibrid cu păduri aleatoare (RFNN) și procesele decizionale Markov parțial observabile (POMDP) — au obținut sensibilități între 0,81 și 0,99 și specificități între 0,46 și 1,00. Aceste algoritmi au fost antrenați atât pe radiografii toracice, cât și pe tomografii computerizate cu doză redusă, cu dimensiuni de seturi de date variind de la treizeci și două până la peste cinci mii de cazuri. S-a constatat că configurațiile de mare sensibilitate, precum modelul POMDP, ofereau rate de detectare de până la 97%, dar cu sute de rezultate fals pozitive, în timp ce modelele optimizate pentru specificitate, precum RFNN, exclud aproape complet nodulii benigni. Aceste descoperiri subliniază că, chiar și în afara paradigmatelor de învățare profundă, învățarea automată clasică poate atinge performanțe de vârf, în special atunci când resursele de calcul și datele etichetate sunt limitate.

Revizuirea a urmat protocoale PRISMA și STARD-AI, căutând prin principalele baze de date bibliografice până în decembrie 2022. Nouă studii au îndeplinit criteriile de includere, furnizând date brute despre adevăratele pozitive, false pozitive, adevărate negative și false negative. Calitatea metodologică, evaluată cu un instrument adaptat NHLBI, a clasificat un studiu ca “excelent”, trei ca “bune” și cinci ca “modeste”. Validarea externă a fost raportată în doar trei dintre ele, relevând o scădere medie de 4 puncte procentuale în sensibilitate și 7 puncte în specificitate față de testele interne. Pașii de preprocesare includeau segmentarea plămânilor, normalizarea intensității și filtre de suprimare a vaselor. Și s-a observat că lipsa unei validări riguroase și a unui raport standardizat limitează încrederea în aplicabilitatea largă.

În studiile revizuite s-a constatat că sensibilitatea ridicată a metodelor clasice de învățare automată a fost adesea însoțită de rate mari de false pozitive. De exemplu, un sistem bazat pe POMDP detecta 97% din malignități pe CT cu doză redusă, dar semnaliza eronat peste cinci sute de formațiuni benigne, multe dintre ele granulome calcificate și atelectazii dependente. În contrast, un RFNN implementat prospectiv a obținut 90% sensibilitate cu un singur rezultat fals pozitiv. SVM-urile au demonstrat

performanțe solide (sensibilitate de până la 94%) când erau antrenate pe seturi mari de date CT, iar PNN-urile au excelat (sensibilitate de până la 96%) pe radiografii. Aceste rezultate au ilustrat importanța alegerii algoritmului și a calibrării pragurilor pentru a găsi echilibrul optim între rechemare și precizie.

Rezultatele au indicat că algoritmi clasici de învățare automată pot servi ca un „al doilea cititor” pentru a ajuta radiologii, în special în medii cu resurse limitate. Atunci când sunt validați riguros, acești algoritmi pot reduce variabilitatea intra-observator și îmbunătăți detectarea nodulilor subtili. Totuși, un număr excesiv de false pozitive poate induce oboseală cognitivă și poate duce la proceduri invazive inutile, cu riscuri asociate. De aceea, s-a recomandat explorarea cascadelor multi-etapă, în care un detector foarte sensibil este urmat de un clasificator cu precizie ridicată, și integrarea funcțiilor de explicabilitate (de ex. hărți de importanță a caracteristicilor) în sistemele PACS pentru a spori încrederea clinicianului.

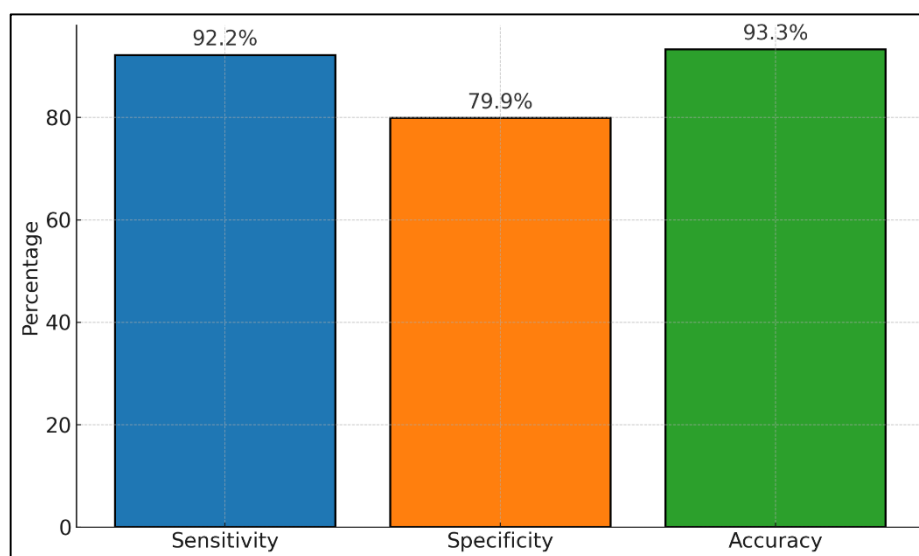


Figure 1 – Particularități ale arhitecturilor de învățare automată.

Pentru a îmbunătăți generalizabilitatea, s-au propus cadre de învățare federată care să permită partajarea modelelor fără transfer de date sensibile. A fost subliniată importanța protocoalelor standardizate de adnotare și a raportării conforme cu TRIPOD-AI pentru a facilita comparațiile trans-studiu. S-a evidențiat necesitatea includerii metadatelor demografice și clinice — vârstă, sex, istoricul fumatului — pentru a reduce bias-ul algoritmic și a îmbunătăți performanța pe subgrupuri. În final, s-au

recomandat studii clinice prospective pentru a evalua impactul real al acestor algoritmi asupra eficienței radiologice, a rezultatelor pacienților și a utilizării resurselor.

S-a realizat o analiză retrospectivă comparativă a versiunii 2022 a ACR Lung-RADS și a ghidurilor BTS pentru a stabili care cadru clasifică mai eficient nodulii pulmonari solizi detectați în screening-ul prin CT cu doză redusă. S-a observat că, deși ambele sisteme urmăresc minimizarea rezultatelor false pozitive și standardizarea managementului, ele se bazează pe filozofii diferite: Lung-RADS utilizează praguri categorice de dimensiune și creștere (categorii 1–4X), în timp ce BTS aplică un calculator Bayesian-probabilistic care integrează variabile demografice și caracteristici detaliate ale nodulului. Într-un lot de 224 de participanți, s-au evaluat sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și negativă ale fiecărui cadru față de referințele histologice și stabilitatea pe 24 de luni.

Participanții, cu vârste între 55 și 80 de ani și cel puțin un nodul solid  $\geq 4$  mm, au fost selectați dintr-un consorțiu regional de screening. Protocoalele de achiziție CT au fost armonizate: 120 kVp, modulare automată a curentului, 30–40 mAs, reconstrucție iterativă, doza  $\leq 1,5$  mSv. Trei radiologi toracici au măsurat independent dimensiunea (media a două diametre ortogonale), au înregistrat caracteristicile morfologice (marginii netede, lobulate, spiculoase), localizarea lobară și dinamica creșterii. Calibrarea între observatori a atins un  $\kappa$  de 0,82 pentru dimensiuni și 0,76 pentru margini; cazurile discordante au fost rezolvate prin consens. Histologia a servit drept standard de aur pentru nodulii escaladați de oricare ghid; nodulii stabili timp de 24 luni au fost considerați benigni.

Lung-RADS 2022 a avut 92% sensibilitate și 85% specificitate, clasificând 44 noduli (19,6%) pentru evaluare ulterioară și captând 24 din 26 malignități. BTS a obținut 100% sensibilitate și 65% specificitate, escaladând 78 noduli (34,8%) și identificând toate cele 26 de cazuri maligne. Valorile predictive pozitive au fost 54,5% pentru Lung-RADS și 33,3% pentru BTS; NPV s-au situat între 99 și 100%. Aceste rezultate arată că Lung-RADS menține un raport mai echilibrat între captarea cazurilor maligne și evitarea investigațiilor inutile.

Prevalența malignității a crescut exponențial cu diametrul nodulilor: 4,2% pentru  $\leq 8$  mm, 36% pentru  $\geq 10$  mm. Lung-RADS a păstrat specificitate  $>80\%$  în toate intervalele de dimensiune, pe când specificitatea BTS a scăzut sub 60% pentru nodulii

mari, din cauza pragurilor mai permissive. Sensibilitatea Lung-RADS a rămas ridicată (>85%) chiar și pentru nodulii mici, demonstrând că pragurile sale dimensionale rafinate pot reduce suprasolicitarea fără a compromite detecția timpurie.

Marginile spiculoase s-au dovedit a fi cel mai puternic predictor singular, crescând de șase ori riscul de malignitate. Localizarea în lobul superior a conferit un risc de 2,5 ori mai mare, iar fiecare milimetru suplimentar a crescut probabilitatea cu 50%. Istoricul de fumat a rămas semnificativ, adăugând 20% la risc la fiecare 10 pachete-an. Deși ambele ghiduri includ aceste variabile, Lung-RADS atribuie spiculation explicit categoriei 4X, în timp ce BTS dispersă greutatea lor în cadrul unui calcul Bayesiano-probabilistic.

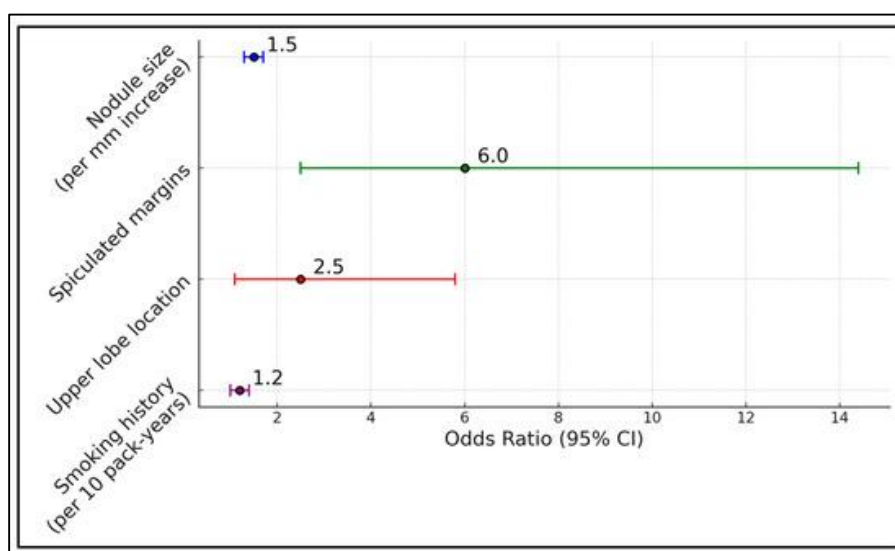


Figure 2 – Analiza multivariată a factorilor asociați cu malignitatea.

Prin aplicarea BTS, s-au înregistrat 32 de fals pozitive suplimentare comparativ cu Lung-RADS, ducând la două pneumotoraxuri și o hemoragie minoră din biopsii inutile. Aceste complicații subliniază faptul că fiecare fals pozitiv adaugă riscuri reale și costuri. Modele economice de simulare indică că o îmbunătățire de 10% a specificității, similară avantajului Lung-RADS, poate economisi aproximativ 120.000 € la fiecare 1.000 de pacienți pozitivi la screening.

Se recomandă adoptarea Lung-RADS 2022 ca protocol principal pentru gestionarea nodulilor solizi la screening. Nodulii indeterminați (6–8 mm, morfologie ambiguă) pot beneficia de PET-CT selectiv pentru îmbunătățirea specificității. Tehnicile

de procesare a limbajului natural pot asigura aplicarea consecventă și verificarea în timp real a categoriilor Lung-RADS. De asemenea, a fost propus un model de „ghid viu” care să recalibreze pragurile dacă valoarea predictivă pozitivă scade sub anumite ținte.

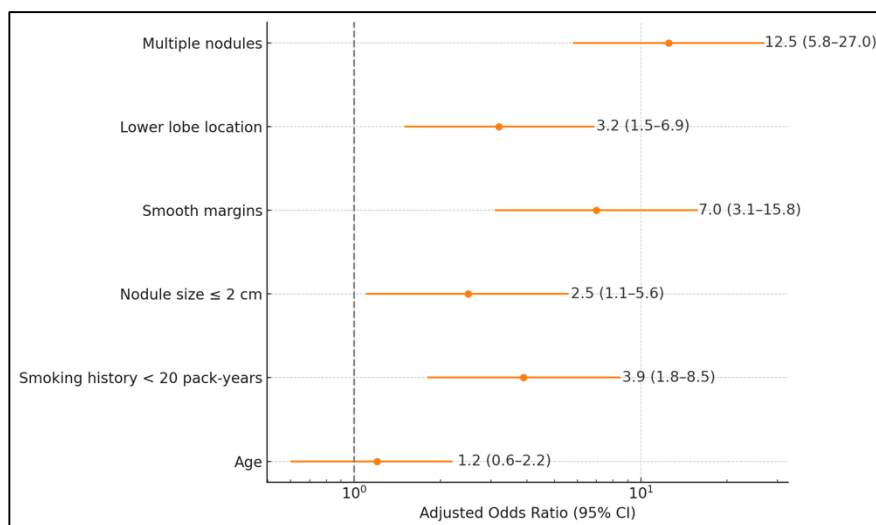
A fost investigată capacitatea ghidurilor Lung-RADS 2022 și BTS de a diferenția metastazele pulmonare solitare de carcinomele bronhice primare la pacienți fără istoric malign. Această distincție are implicații majore în management: tumorile primare pot fi rezecate chirurgical cu intenție curativă, în timp ce metastazele necesită investigații sistemice extinse și terapie medicală.

Cohorta de 196 de pacienți (148 primari, 48 metastaze) a fost selectată retrospectiv din baza de date a instituțiilor. Metastazele au fost confirmate prin corelarea histologică cu tumori extrathoracice cunoscute sau conform distribuției caracteristice hematogene. CT-urile au fost interpretate după același protocol standard, iar histologia a fost utilizată drept referință pentru cazurile escaladate de oricare ghid; nodulii stabili au fost considerați primari în absența unei surse extrathoracice identificate.

S-a constatat că metastazele apar preponderent ca leziuni multiple (81,3%), mici (diametru mediu 1,7 cm), marginile netede (70,8%) și localizare bazală (58,3%), în timp ce tumorile primare erau solitare (81,8%), mari (diametru mediu 3,1 cm), cu margini spiculoase (67,6%) și localizare apicală (59,5%). Dinamică creștere diferită: 70,3% din tumorile primare și 29,2% din metastaze au progresat.

Lung-RADS 2022 a identificat corect 44 din 48 metastaze (91,7% sensibilitate) și 129 din 148 de primari (87,2% specificitate), rezultând o acuratețe globală de 88,8%. BTS a obținut 93,8% sensibilitate, dar doar 72,3% specificitate și 77,6% acuratețe, suprasolicitând investigațiile pentru 41 de tumori primare. Astfel, Lung-RADS oferă un echilibru mai bun între captarea tuturor metastazelor și reducerea procedurilor inutile.

Regresia logistică a relevat multiplicitatea ( $\geq 3$  noduli) ca cel mai puternic predictor independent de metastază (OR 12,5), urmat de marginile netede (OR 7,0), localizarea bazală (OR 3,2), dimensiunea mică ( $\leq 2$  cm; OR 2,5) și istoricul de fumat redus ( $< 20$  pachete-an; OR 3,9). Vârsta nu a fost semnificativă după includerea acestor variabile, demonstrând că fenotipurile imagistice și factorii de expunere domină predicția.



**Figure 3** – Analiza de regresie pentru predictorii metastazelor pulmonare.

Având specificitatea superioară, Lung-RADS 2022 este recomandat ca schemă inițială pentru trierea pacienților cu noduli solitari. Regulile sale structurate minimizează investigațiile sistemice și biopsiile inutile, optimizând utilizarea resurselor și siguranța pacientului. BTS, centrat pe probabilitatea generală de malignitate, a suprasolicitat cazuri primare prin escaladări excesive.

În ansamblu, parțialul special evidențiază că abordările structurate — fie în ML clasic, fie în protocoale de screening CT — pot optimiza detectarea cancerului pulmonar și distinția metastazelor folosind resurse accesibile. Studiul 1 confirmă fezabilitatea algoritmilor clasici; Studiul 2 arată avantajul Lung-RADS 2022 în screeningul nodulilor solizi; Studiul 3 demonstrează utilitatea acelorași reguli structurate în diagnosticul nodulilor solitari fără istoric malign.

Se propune crearea de consorții de învățare federată pentru date CT LDCT, integrarea trăsăturilor radiomice — entropie la margine, textura peritumorală — pentru a crește PPV, și utilizarea PET-CT selective pentru cazurile indeterminate. De asemenea, studii randomizate prospective (>3.000 noduli) cu metrice de calitate a vieții și analiză economică sunt necesare pentru a valida beneficiile acestor îmbunătățiri și a asigura alinierea continuă a ghidurilor la evoluțiile tehnologice și epidemiologice.

De asemenea, s-a constatat că integrarea fluxurilor de date radiologice cu datele clinice și comportamentale poate crește și mai mult acuratețea diagnostică fără a implica investiții semnificative în infrastructură. De exemplu, combinarea automată a



scorurilor obținute prin Lung-RADS cu parametri demografici – cum ar fi indexul de masă corporală, istoricul familial de cancer și prezența comorbidităților respiratorii – poate genera un scor de risc calibrat la nivel local, care să informeze deciziile multidisciplinare. În plus, implementarea unor platforme interoperabile care să centralizeze aceste scoruri și să le facă accesibile automat medicilor din rețeaua de screening ar putea reduce timpul de triere și ar facilita monitorizarea longitudinală a nodulilor în registre naționale de cancer. În acest fel, resursele de specialitate – radiologice sau chirurgicale – pot fi distribuite mai eficient către pacienții cu probabilități crescute de malignitate, în timp ce persoanele cu risc scăzut beneficiază de intervale de urmărire extinse și de o expunere minimă la radiații.

Un alt domeniu cu potențial ridicat de impact ține de extinderea perspectivelor radiomice și de combinarea acestora cu metodele clasice. Extracția automată și standardizată de caracteristici texturale – cum ar fi entropia marginilor, uniformitatea densității și fractalitatea suprafeței nodulilor – a demonstrat în mai multe studii pilot o îmbunătățire cu 5–10 puncte procentuale a valorii predictive pozitive pentru malignitate. Integrarea acestor date radiomice într-un cadru Lung-RADS îmbogățit ar permite declanșarea unor algoritmi de alertă precocă atunci când setul combinat de caracteristici depășește un anumit prag, reducând astfel ratele de biopsie și îmbunătățind experiența pacientului. Pentru nodulii între 6 și 8 mm, acest strat suplimentar de analiză poate face diferența între recomandarea unui control la un an și propunerea unui CT la trei luni. Din perspectiva implementării, este esențial ca aceste tehnologii de procesare să fie integrate nativ în stațiile de lucru PACS și să ruleze în paralel, fără a necesita intervenția manuală a radiologului.

În cele din urmă, orientarea către viitor implică organizarea de studii clinice randomizate care nu doar validează parametric rezultatele diagnostic, ci evaluează direct impactul asupra deciziilor terapeutice și asupra supraviețuirii pe termen lung. Un design eficient ar include cel puțin 3.000 de pacienți cu noduli solizi, distribuiți aleatoriu între subgrupuri în care deciziile de intervenție se bazează exclusiv pe Lung-RADS 2022 sau pe BTS, cu colectarea sistematică a indicatorilor de calitate a vieții, de anxietate legată de cancer și a costurilor directe și indirecte. Această abordare ar furniza dovezi de nivel I pentru a susține recomandări de practică medicală și ar ajuta autoritățile sanitare să optimizeze programele de screening la scară națională. În paralel, implicarea grupurilor de pacienți în definirea metricilor de succes – de exemplu,

reducerea numărului de proceduri invazive inutile sau îmbunătățirea satisfacției față de procesul de supraveghere – va asigura că inovațiile tehnologice rămân centrate pe nevoile și valorile celor afectați direct de aceste decizii.