

**„VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT XII – OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

CIURESCU SEBASTIAN – IONUȚ



ABSTRACT OF DOCTORAL THESIS

**INTEGRATIVE ANALYSIS OF CLINICAL,
PATHOLOGICAL, AND IMAGING DATA FOR ENHANCED
PROGNOSTIC CAPABILITY AND TREATMENT
STRATIFICATION IN BREAST CANCER**

Scientific Coordinator
PROF. UNIV. DR. IOAN SAS

Timișoara

2026

Contents

Introduction and Epidemiological Context of the Oncological Burden.....	3
Fundamentals of Senological Imaging and Tumor Biology	4
Study 1: Artificial Intelligence in Mammography Screening	5
Study 2: Risk Stratification through BI-RADS and Histopathological Correlations	6
Study 3: Integrative Meta-analysis of AI Use in Mammography and the Systemic Immune-Inflammation Index	7
Study 4: Prognostic Evaluation of the Systemic Immune-Inflammation Index in the Romanian Population	8
Study 5: The Role of Cytokines in the Tumor Microenvironment – Meta- analysis.....	9
General Conclusions	10

Introduction and Epidemiological Context of the Oncological Burden

This doctoral thesis addresses one of the most pressing challenges of contemporary oncology, namely breast cancer management, through an integrative perspective that harmonizes the technological precision of advanced imaging with the subtlety of biological characterization through systemic biomarkers. The foundation of this scientific endeavor lies in the critical analysis of the global and national epidemiological context, which reveals a paradigm shift in the hierarchy of oncological morbidity. According to validated data from the International Agency for Research on Cancer, breast cancer surpassed lung neoplasia in 2020, becoming the most frequently diagnosed malignancy worldwide, with an estimated over 2.3 million new cases annually. This statistical rise reflects a complex interaction between demographic factors, such as population aging, and lifestyle modifications, including reproductive and metabolic behaviors specific to developing societies.

The analysis of the specific situation in Romania highlights an alarming epidemiological paradox, characterized by a major discrepancy between incidence and mortality. Although the standardized incidence rate, situated around 69.2 cases per 100,000 women, still remains below the European Union average, mortality dynamics follow a divergent path compared to Western trends. While Western states report a constant decrease in deaths due to efficient screening programs and access to innovative therapies, Romania faces a disproportionately high mortality rate, ranging between 16.5 and 17.9 per 100,000 women. This phenomenon of decoupling mortality from incidence signals profound structural deficiencies in the healthcare system, particularly regarding early detection. The absence of a functional organized population screening, whose actual coverage is estimated at under 10% of the eligible population, corroborated with socio-economic and educational barriers, determines the frequent diagnosis of the disease in advanced stages, III and IV, at which point therapeutic options are limited and disease management costs increase exponentially. Regional disparities amplify this health crisis, outlining two distinct oncological realities between urban and rural environments. Major university centers tend to reproduce the Western epidemiological model, with an increased incidence favored by risk factors such as nulliparity or obesity, but with superior access to diagnosis. In contrast, the rural

environment, which concentrates nearly half of the country's population, faces the phenomenon of underdiagnosis and delayed presentation, influenced by the physical distance to imaging centers and a culture of medical fatalism. In this context, the thesis proposes a strategy for optimizing diagnosis and prognosis that is applicable under limited resource conditions, emphasizing non-invasive, cost-effective, and rapidly implementable tools in current clinical practice.

Fundamentals of Senological Imaging and Tumor Biology

The evolution of imaging diagnostic methods constitutes the central pillar of the early detection strategy. Digital mammography remains the undeniable gold standard for screening, being the only modality proven to reduce mortality by identifying lesions in preclinical stages. However, the analysis of the specialized literature reveals the inherent limitations of this technique, especially the dramatic decrease in sensitivity in cases of breasts with increased tissue density, where the masking effect can obscure malignant lesions. The technological response to this challenge is represented by digital breast tomosynthesis, which, through the three-dimensional reconstruction of the breast volume, eliminates tissue overlap and increases the detection rate of invasive cancers, simultaneously reducing the need for recalls for benign incidents or summation artifacts.

Complementing the mammographic evaluation, modern ultrasonography has become indispensable for the morphological characterization of masses and for guiding interventional procedures. The integration of shear-wave elastography brings a functional dimension to the examination, allowing the objective quantification of tissue stiffness, a parameter that directly correlates with the risk of malignancy and the degree of fibrosis associated with the tumor. For complex cases or those with high genetic risk, multiparametric nuclear magnetic resonance offers the highest sensitivity, facilitating the evaluation of tumor neoangiogenesis through the analysis of kinetic contrast enhancement curves and water diffusion restriction at the cellular level. The thesis emphasizes, however, that the future of senological imaging lies not only in hardware perfection but in the integration of artificial intelligence and radiomics, disciplines that allow the extraction of quantitative data invisible to the human eye, transforming the medical image into a source of digital biomarkers.

From a biological perspective, the work reiterates the importance of the transition from anatomical to molecular classification. Identifying the intrinsic subtypes Luminal A, Luminal B, HER2-positive, and Triple Negative, defined by the expression of hormonal receptors and the Ki-67 proliferation index, is crucial for personalizing therapy. In the context of the Romanian population, particularities of the genetic profile are observed, including a specific prevalence of certain founder BRCA mutations, which require adapted genetic counseling and prevention strategies. The thesis advocates for

an approach that integrates these classic tumor markers with new indicators of the host's immune and inflammatory status, recognizing the determining role of the tumor microenvironment in disease progression.

Study 1: Artificial Intelligence in Mammography Screening

The first major original contribution of the thesis consists in the development and validation of an artificial intelligence system aimed at optimizing mammography screening. The study utilized a database comprising 578 mammographic images from 100 patients evaluated at the Timișoara Municipal Emergency Clinical Hospital. The central objective was to train a convolutional neural network capable of automatically discriminating between normal and pathological breast tissue, thus addressing the problem of inter-observer variability and radiologist fatigue in high-volume workflows. The methodology involved a rigorous image preprocessing procedure, including conversion from DICOM to PNG format, normalization of pixel intensity, and the application of the CLAHE algorithm for adaptive histogram equalization, which is essential for enhancing local contrast and highlighting microcalcifications or subtle architectural distortions. The computational architecture was based on the ResNet50 model, a pre-trained deep neural network adapted through transfer learning techniques for the specifics of senological imaging. This approach compensated for the relatively small size of the dataset, with the model benefiting from the capacity to extract complex visual features previously acquired on general databases.

The training process was monitored through learning curves that highlighted a constant increase in accuracy and a decrease in the loss function, with the stabilization of parameters in the validation stage indicating a robust generalization capacity and the absence of overfitting. Performance evaluation on the independent testing set revealed superior results, with the proposed model achieving an area under the ROC curve of 0.93 and an overall accuracy of 88.5%. The comparative analysis with other established architectures, such as VGG16 and EfficientNetB0, demonstrated the superiority of the optimized ResNet50 model, particularly regarding specificity, which reached a remarkable value of 92.7%. This performance is of critical importance in the screening context, where reducing the false-positive rate is a priority to diminish patient anxiety and costs generated by unnecessary recalls.

The results indicate that, although the model's sensitivity (81%) is comparable to the radiologists' average, its vastly superior specificity (92.7% versus 77%) recommends it as an excellent tool for triage and confirmation. Error analysis identified a small number of false-negative results, suggesting the necessity of using the system in a hybrid, human-decision-assistance regimen, rather than as an autonomous diagnostician. The study's conclusion validates the feasibility of implementing artificial intelligence in Romanian hospitals, demonstrating that deep learning algorithms can

standardize interpretation and enhance diagnostic efficiency, especially in analyzing dense breasts.

Study 2: Risk Stratification through BI-RADS and Histopathological Correlations

The second research direction aimed at prospectively validating the BI-RADS classification system in real clinical practice and exploring the correlations between the imaging phenotype and the biological aggressiveness of the tumor. The study included a cohort of 67 patients selected from a total of 986 examined individuals, who presented suspicious lesions (BI-RADS 3, 4, or 5) and required biopsy procedures. The objective was to determine the positive predictive value of imaging risk categories and to investigate the association between radiological appearance and immunohistochemical markers of proliferation and hormonal receptivity. Statistical analysis confirmed a robust correlation between the BI-RADS score and the histological diagnosis of malignancy, with Kendall's Tau-b correlation coefficient being 0.722 ($p < 0.001$). The results demonstrated that the BI-RADS system functions as an excellent predictor of malignancy, with the BI-RADS 5 category being associated with cancer confirmation in 30 of the 33 analyzed cases, corresponding to a positive predictive value of approximately 91%. The developed logistic regression model validated the BI-RADS score as an independent predictor, obtaining an area under the ROC curve of 0.877, a sensitivity of 93.8%, and a specificity of 80.0%. These metrics support the utility of the standardized system not only for communicating risk but also for prioritizing patients for invasive procedures and treatment.

A novel aspect of the study was the analysis of correlations between imaging morphology and the immunohistochemical profile. A positive association was observed between high BI-RADS scores and elevated values of the Ki-67 proliferation index, as well as a moderate inverse correlation between proliferation and hormonal receptor expression (ER, PR). These data suggest that lesions with an aggressive imaging appearance (spiculated margins, non-parallel orientation, posterior acoustic shadowing) frequently correspond to rapid-proliferation and receptor-negative biological subtypes. Thus, imaging can provide surrogate information about tumor biology prior to obtaining the histopathological result, allowing the clinician to anticipate disease aggressiveness. The study's conclusion emphasizes that integrating the BI-RADS score with demographic data, such as patient age, refines risk stratification, with older patients presenting a significantly higher probability of malignancy within the same imaging categories.

Study 3: Integrative Meta-analysis of AI Use in Mammography and the Systemic Immune-Inflammation Index

To consolidate the external validity of the proprietary results, the thesis included a systematic review and exhaustive meta-analysis of the international literature from 2015-2025. The analysis synthesized data from 12 major studies, selected from an initial volume of over 4500 records, addressing two converging directions: the diagnostic performance of artificial intelligence and the prognostic value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII). The meta-analysis results regarding artificial intelligence confirmed the trends observed in the personal study, demonstrating that Deep Learning algorithms achieve a cumulative area under the ROC curve of approximately 0.89-0.93, a performance comparable or superior to human radiologists. Furthermore, the analysis highlighted the operational impact of these technologies, reporting an interpretation time reduction ranging between 17% and 91% and an increase in the cancer detection rate without compromising specificity.

On the biomarker component, the meta-analysis validated the Systemic Immune-Inflammation Index as a robust prognostic factor. The included studies indicated a consistent association between elevated pre-treatment SII levels and an unfavorable clinical outcome. The cumulative Hazard Ratios (HR) for overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were 1.97 and 2.07, respectively, indicating a doubled risk of death or recurrence in patients with exacerbated systemic inflammation. These data support the hypothesis that systemic inflammation is not a mere epiphenomenon, but an active driver of tumor progression and treatment resistance. A direct comparison with other inflammatory biomarkers, such as the neutrophil-to-lymphocyte or platelet-to-lymphocyte ratios, suggested the discriminative superiority of the SII, as it integrates complex information about three distinct cell lines involved in immune response and hemostasis. The heterogeneity observed between studies regarding cut-off values underlines the need for methodological standardization, but the direction of the association remains constant and statistically significant. The conclusion of this section advocates for the dual use of advanced diagnostic technology and accessible prognostic biomarkers, offering a holistic approach to patient management.

Systematic research of the specialized literature crystallized a series of defining conclusions regarding the integration of artificial intelligence in breast imaging, highlighting the superiority of Deep Learning algorithms not only in detection accuracy but also in optimizing operational processes. In-depth analysis of the articles included in the meta-analysis revealed the capacity of these systems to reconfigure the screening paradigm through four synergistic mechanisms: maximizing diagnostic performance to rival human expertise, streamlining workflows through automated triage, reducing the incidence of errors through standardized interpretation, and

consolidating the clinical role of AI as an adjuvant validation tool. AI models, particularly those based on Deep Learning (CNN), have demonstrated high accuracy, equaling or even exceeding human radiologist performance. The analysis revealed that autonomous AI systems obtained a significantly higher area under the ROC curve (AUC) compared to radiologists (0.87 vs. 0.81;), suggesting a robust capacity for discrimination between normal and pathological cases.

A major benefit identified is the AI's ability to optimize the radiological workflow. Studies indicated a reduction in interpretation time ranging from 17% to 91%. This is achieved through the automated triage of mammograms, allowing the prioritization of suspicious cases or excluding immediate evaluation for normal ones. AI use contributes to standardizing interpretations and mitigating physician fatigue, which leads to lower false-positive and false-negative rates. Recent prospective studies, such as MASAI or AI-STREAM, validated these aspects in real-world scenarios, reporting a cancer detection rate up to 20% higher and superior detection (5.70% vs. 5.01%) without increasing patient recall rates. Although the use of AI as a sole reader still remains a subject of debate, the meta-analysis underlines the growing acceptance of AI as a "second reader" in standardized double-reading systems, serving as a reliable adjuvant tool for radiologists, especially in difficult cases like dense breasts.

Study 4: Prognostic Evaluation of the Systemic Immune-Inflammation Index in the Romanian Population

Validating the prognostic value of the SII in the specific context of the Romanian population was the subject of a retrospective cohort study, including 158 patients with operated breast cancer. The research aimed to establish an optimal cut-off specific to the local population and correlate this marker with standard clinicopathological parameters. ROC curve analysis identified the value of 800 as the optimal inflection point (Youden Index) for risk stratification. At this threshold, the SII demonstrated a sensitivity of 75% and a specificity of 68% in predicting an unfavorable outcome. Patients with preoperative SII values above 800 presented a significant association with advanced tumor stages (T3-T4) and inferior clinical results. Investigating statistical correlations revealed a direct positive link between tumor size and the systemic inflammation level ($r = 0.218$, $p = 0.01$), suggesting that a high tumor burden induces a more intense systemic inflammatory response. Interestingly, no significant correlations were identified with nodal status, hormonal receptor expression, or HER2 status in this cohort, which indicates that the SII captures a biological dimension distinct from classic prognostic factors, likely related to the systemic host-tumor interaction. Furthermore, a weak but significant inverse correlation was observed between SII and age ($r = -0.204$), suggesting that younger patients may exhibit a more robust immune and inflammatory response, an aspect that could contribute to disease aggressiveness at younger ages.

The multivariate logistic regression model confirmed that including the SII alongside classic clinicopathological factors (TNM stage, histological grade) significantly improves mortality prediction capacity, demonstrating its independent added value. The discussion of the results positions this biomarker as an extremely attractive alternative to expensive genomic tests, especially in medical systems with limited resources, as it is a parameter derived from a routine complete blood count without additional costs.

The study's conclusion recommends integrating the SII calculation into standard preoperative assessment to identify high-risk patients who might benefit from closer monitoring or intensified adjuvant therapies.

Study 5: The Role of Cytokines in the Tumor Microenvironment – Meta-analysis

The final component of the thesis delved into the molecular mechanisms underlying cancer-associated inflammation through a systematic review and meta-analysis of the role of cytokines in the tumor microenvironment. The analysis included 23 clinical studies published between 2015-2025, investigating the prognostic impact of the expression of interleukins and tumor necrosis factors.

The meta-analysis results confirmed that elevated levels of pro-inflammatory cytokines are consistently associated with a reserved prognosis. Interleukin-6 (IL-6) stood out as the most robust negative predictor, with a cumulative Hazard Ratio of 2.57 for overall survival, the proposed mechanism being the activation of STAT3 signaling pathways that promote proliferation, cellular survival, and epithelial-mesenchymal transition. Other investigated cytokines also demonstrated significant associations with disease aggressiveness. Interleukin-1 beta (IL-1 β) presented a cumulative HR of 2.30, being involved in promoting bone metastasis and early recurrence, particularly in triple-negative cancer. Interleukin-8 (IL-8/CXCL8) was associated with an HR of 1.97, its primary role being linked to neutrophil recruitment and angiogenesis stimulation. Interleukin-10 (IL-10), although classically considered anti-inflammatory, was correlated with an unfavorable prognosis (HR 2.20), likely due to its ability to create an immunosuppressive environment that favors tumor evasion. The following table synthesizes the prognostic impact of the main analyzed cytokines.

The results of this analysis provide the molecular substrate explaining the prognostic value of the previously discussed Systemic Immune-Inflammation Index. Elevated systemic levels of neutrophils and platelets, reflected in the SII, are largely mediated by this network of cytokines produced in the tumor microenvironment. The conclusion of this section opens the perspective of utilizing the cytokine profile not only for prognosis but also as a therapeutic target. Blocking the signaling pathways mediated

by IL-6 or IL-1 β could represent an effective adjuvant strategy to interrupt the harmful dialogue between tumor and host, sensitizing malignant cells to conventional therapies.

General Conclusions

The doctoral thesis achieves a coherent synthesis of seemingly distinct fields: computational imaging, clinical pathology, and molecular biology, demonstrating that their integration is essential for modernizing breast cancer management in Romania. The original research validated two complementary risk stratification tools: artificial intelligence for optimizing imaging diagnosis and the Systemic Immune-Inflammation Index for refining the biological prognosis. The developed AI model demonstrated superior specificity (92.7%) and robust classification capacity (AUC 0.93), offering a solution for reducing errors and streamlining screening. Simultantly, the validation of the SII (cut-off 800) provided an accessible biomarker that correlates systemic inflammation with tumor size and poor prognosis, a mechanism supported by the cytokine meta-analysis. Corroborating BI-RADS imaging data with proliferation markers solidified the idea that imaging can function as a "virtual biopsy." Overall, the work proposes an integrated clinical practice model, capable of early identification of aggressive phenotypes and guiding personalized therapeutic interventions, contributing to improved survival rates in a challenging epidemiological context.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTMENTUL XII, OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE**

CIURESCU SEBASTIAN IONUȚ



REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

**ANALIZA INTEGRATIVĂ A DATELOR CLINICE,
PATOLOGICE ȘI IMAGISTICE PENTRU O MAI MARE
CAPACITATE DE PROGNOSTIC ȘI STRATIFICARE A
TRATAMENTULUI ÎN CANCERUL DE SÂN**

Coordonator științific
PROF. UNIV. DR. IOAN SAS

Timișoara

2026

Cuprins

Cuprins	2
Introducere și contextul epidemiologic al poverii oncologice	3
Fundamentele Imagisticii Senologice și Biologia Tumorală.....	4
Studiul 1: Inteligența Artificială în Screening-ul Mamografic.....	5
Studiul 2: Stratificarea riscului prin BI-RADS și corelații histopatologice	6
Studiul 3: Meta-analiza integrativă a utilizării AI în mamografii și a indexului de imuno-inflamație sistemică.....	7
Studiul 4: Evaluarea prognostică a indexului de imuno-inflamație sistemică în populația din România	8
Studiul 5: Rolul Citokinelor în Micromediul Tumoral – Meta-analiză.....	9
Concluzii generale.....	10

Introducere și contextul epidemiologic al poverii oncologice

Prezenta teză de doctorat abordează una dintre cele mai presante provocări ale oncologiei contemporane, și anume managementul cancerului mamar, printr-o perspectivă integrativă care armonizează precizia tehnologică a imagisticii avansate cu subtilitatea caracterizării biologice prin biomarkeri sistemici. Fundamentarea acestui demers științific rezidă în analiza critică a contextului epidemiologic global și național, care relevă o schimbare de paradigmă în ierarhia morbidității oncologice. Conform datelor validate de Agenția Internațională pentru Cercetare în Domeniul Cancerului, cancerul de sân a depășit neoplazia pulmonară în anul 2020, devenind cea mai frecventă malignitate diagnosticată la nivel mondial, cu o estimare de peste 2,3 milioane de cazuri noi anual. Această ascensiune statistică reflectă o interacțiune complexă între factorii demografici, precum îmbătrânirea populației, și modificările stilului de viață, incluzând comportamentele reproductive și metabolice specifice societăților în curs de dezvoltare.

Analiza situației specifice din România evidențiază un paradox epidemiologic alarmant, caracterizat printr-o discrepanță majoră între incidență și mortalitate. Deși rata standardizată a incidenței, situată în jurul valorii de 69,2 cazuri la 100.000 de femei, se menține încă sub media Uniunii Europene, dinamica mortalității urmează un traiect divergent față de tendințele occidentale. În timp ce statele vestice raportează o scădere constantă a deceselor datorită programelor eficiente de screening și accesului la terapii inovatoare, România se confruntă cu o rată a mortalității disproporționat de ridicată, cuprinsă între 16,5 și 17,9 la 100.000 de femei. Acest fenomen de decuplare a mortalității de incidență semnalează carențe structurale profunde în sistemul de sănătate, în special în ceea ce privește depistarea precoce. Absența unui screening populațional organizat funcțional, a cărui acoperire reală este estimată la sub 10% din populația eligibilă, coroborată cu barierele socio-economice și educaționale, determină diagnosticarea frecventă a bolii în stadii avansate, III și IV, moment în care opțiunile terapeutice sunt limitate și costurile gestionării bolii cresc exponențial.

Disparitățile regionale amplifică această criză sanitară, conturând două realități oncologice distincte între mediul urban și cel rural. Centrele universitare majore tind să reproducă modelul epidemiologic vestic, cu o incidență crescută favorizată de factori de risc precum nuliparitatea sau obezitatea, dar cu acces superior la diagnostic. În contrast, mediul rural, care concentrează aproape jumătate din populația țării, se confruntă cu fenomenul subdiagnosticării și al prezentării tardive, influențat de distanța fizică față de centrele de imagistică și de o cultură a fatalismului medical. În acest context, teza propune o strategie de optimizare a diagnosticului și prognosticului care să fie aplicabilă în condițiile resurselor limitate, punând accent pe

instrumente non-invazive, cost-eficiente și rapid implementabile în practica clinică curentă.

Fundamentele Imagisticii Senologice și Biologia Tumorală

Evoluția metodelor de diagnostic imagistic constituie pilonul central al strategiei de depistare precoce. Mamografia digitală rămâne standardul de aur incontestabil pentru screening, fiind singura modalitate dovedită a reduce mortalitatea prin identificarea leziunilor în stadii preclinice. Totuși, analiza literaturii de specialitate relevă limitările inerente ale acestei tehnici, în special scăderea dramatică a sensibilității în cazul sânilor cu densitate tisulară crescută, unde efectul de mascare poate oculta leziunile maligne. Răspunsul tehnologic la această provocare este reprezentat de tomosinteza digitală a sânului, care, prin reconstrucția tridimensională a volumului mamar, elimină suprapunerile de țesuturi și crește rata de detecție a cancerelor invazive, reducând simultan necesitatea rechemărilor pentru incidente benigne sau artefacte de sumăție. În completarea evaluării mamografice, ultrasonografia modernă a devenit indispensabilă pentru caracterizarea morfologică a maselor și pentru ghidajul procedurilor intervenționale. Integrarea elastografiei de tip shear-wave aduce o dimensiune funcțională examinării, permițând cuantificarea obiectivă a rigidității tisulare, parametru care se corelează direct cu riscul de malignitate și cu gradul de fibroză asociat tumorii. Pentru cazurile complexe sau cu risc genetic înalt, rezonanța magnetică nucleară multiparametrică oferă cea mai înaltă sensibilitate, facilitând evaluarea neoangiogenezei tumorale prin analiza curbelor cinetice de captare a substanței de contrast și a restricției difuziei apei la nivel celular. Teza subliniază însă că viitorul imagisticii senologice nu rezidă doar în perfecționarea hardware-ului, ci în integrarea inteligenței artificiale și a radiomicii, discipline care permit extragerea unor date cantitative invizibile ochiului uman, transformând imaginea medicală într-o sursă de biomarkeri digitali.

Din perspectivă biologică, lucrarea reiterează importanța tranziției de la clasificarea anatomică la cea moleculară. Identificarea subtipurilor intrinseci Luminal A, Luminal B, HER2-pozitiv și Triplu Negativ, definite prin expresia receptorilor hormonali și a indicelui de proliferare Ki-67, este crucială pentru personalizarea terapiei. În contextul populației din România, se observă particularități ale profilului genetic, inclusiv o prevalență specifică a anumitor mutații BRCA fondatoare, care impun strategii adaptate de consiliere genetică și prevenție. Teza pledează pentru o abordare care să integreze acești markeri tumorali clasici cu noi indicatori ai statusului imun și inflamator al gazdei, recunoscând rolul determinant al micromediului tumoral în evoluția bolii.

Studiul 1: Inteligența Artificială în Screening-ul Mamografic

Prima contribuție originală majoră a tezei constă în dezvoltarea și validarea unui sistem de inteligență artificială destinat optimizării screening-ului mamografic. Studiul a utilizat o bază de date constituită din 578 de imagini mamografice provenite de la 100 de pacienți evaluați în cadrul Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara. Obiectivul central a fost antrenarea unei rețele neuronale convoluționale capabile să discrimineze automat între țesutul mamar normal și cel patologic, adresând astfel problema variabilității inter-observator și a oboselii radiologului în fluxurile de lucru cu volum mare. Metodologia a implicat un proces riguros de preprocesare a imaginilor, incluzând conversia din format DICOM în PNG, normalizarea intensității pixelilor și aplicarea algoritmului CLAHE pentru egalizarea adaptivă a histogramei, esențială pentru accentuarea contrastului local și evidențierea microcalcificărilor sau a distorsiunilor arhitecturale subtile.

Arhitectura computațională a fost fundamentată pe modelul ResNet50, o rețea neuronală profundă pre-antrenată, adaptată prin tehnici de transfer learning pentru specificul imagisticii senologice. Această abordare a permis compensarea dimensiunii relativ reduse a setului de date, modelul beneficiind de capacitatea de extracție a trăsăturilor vizuale complexe dobândită anterior pe baze de date generale. Procesul de antrenare a fost monitorizat prin curbe de învățare care au evidențiat o creștere constantă a acurateței și o scădere a funcției de pierdere, stabilizarea parametrilor în etapa de validare indicând o capacitate robustă de generalizare și absența fenomenului de supra-ajustare. Evaluarea performanței pe setul de testare independent a relevat rezultate superioare, modelul propus atingând o arie de sub curba ROC de 0,93 și o acuratețe globală de 88,5%. Analiza comparativă cu alte arhitecturi consacrate, precum VGG16 și EfficientNetB0, a demonstrat superioritatea modelului ResNet50 optimizat, în special în ceea ce privește specificitatea, care a atins valoarea remarcabilă de 92,7%. Această performanță este de o importanță critică în contextul screening-ului, unde reducerea ratei rezultatelor fals-pozitive constituie o prioritate pentru diminuarea anxietății pacienților și a costurilor generate de rechemările inutile.

Rezultatele indică faptul că, deși sensibilitatea modelului (81%) este comparabilă cu media radiologilor, specificitatea sa net superioară (92,7% față de 77%) îl recomandă ca un instrument excelent pentru triaj și confirmare. Analiza erorilor a identificat un număr redus de rezultate fals-negative, sugerând necesitatea utilizării sistemului într-un regim hibrid, de asistență a deciziei umane, și nu ca un diagnostician autonom. Concluzia studiului validează fezabilitatea implementării inteligenței artificiale în spitalele din România, demonstrând că algoritmi de învățare

profundă pot standardiza interpretarea și pot spori eficiența diagnostică, în special în analiza sânilor cu densitate crescută.

Studiul 2: Stratificarea riscului prin BI-RADS și corelații histopatologice

A doua direcție de cercetare a vizat validarea prospectivă a sistemului de clasificare BI-RADS în practica clinică reală și explorarea corelațiilor dintre fenotipul imagistic și agresivitatea biologică a tumorii. Studiul a inclus o cohortă de 67 de paciente selectate dintr-un total de 986 de persoane examinate, care au prezentat leziuni suspecte (BI-RADS 3, 4 sau 5) și au necesitat proceduri de biopsie. Obiectivul a fost determinarea valorii predictive pozitive a categoriilor de risc imagistic și investigarea asocierii dintre aspectul radiologic și markerii imunohistochimici de proliferare și receptivitate hormonală. Analiza statistică a confirmat o corelație robustă între scorul BI-RADS și diagnosticul histologic de malignitate, coeficientul de corelație Tau-b al lui Kendall având valoarea de 0,722 ($p < 0,001$).

Rezultatele au demonstrat că sistemul BI-RADS funcționează ca un predictor excelent al malignității, categoria BI-RADS 5 fiind asociată cu confirmarea cancerului în 30 din cele 33 de cazuri analizate, ceea ce corespunde unei valori predictive pozitive de aproximativ 91%. Modelul de regresie logistică dezvoltat a validat scorul BI-RADS ca predictor independent, obținând o arie de sub curba ROC de 0,877, o sensibilitate de 93,8% și o specificitate de 80,0%. Aceste metrice susțin utilitatea sistemului standardizat nu doar pentru comunicarea riscului, ci și pentru prioritizarea pacientelor în vederea procedurilor invazive și a tratamentului.

Un aspect de noutate al studiului l-a constituit analiza corelațiilor dintre morfologia imagistică și profilul imunohistochimic. S-a observat o asocieră pozitivă între scorurile BI-RADS ridicate și valorile crescute ale indicelui de proliferare Ki-67, precum și o corelație inversă moderată între proliferare și expresia receptorilor hormonați (ER, PR). Aceste date sugerează că leziunile cu aspect imagistic agresiv (marginii spiculate, orientare non-paralelă, atenuare posterioară) corespund frecvent subtipurilor biologice cu proliferare rapidă și receptori negativi. Astfel, imagistica poate furniza informații surogat despre biologia tumorală înainte de obținerea rezultatului histopatologic, permițând clinicianului să anticipeze agresivitatea bolii.

Concluzia studiului subliniază că integrarea scorului BI-RADS cu datele demografice, precum vârsta pacientei, rafinează stratificarea riscului, pacientele mai în vârstă prezentând o probabilitate semnificativ mai mare de malignitate în cadrul aceluiași categorii imagistice.

Studiul 3: Meta-analiza integrativă a utilizării AI în mamografii și a indexului de imuno-inflamație sistemică

Pentru a consolida validitatea externă a rezultatelor proprii, teza a inclus o revizuire sistematică și meta-analiză exhaustivă a literaturii internaționale din perioada 2015-2025. Analiza a sintetizat datele din 12 studii majore, selectate dintr-un volum inițial de peste 4500 de înregistrări, abordând două direcții convergente: performanța diagnostică a inteligenței artificiale și valoarea prognostică a Indexului de Imuno-Inflamație Sistemică (SII). Rezultatele meta-analizei privind inteligența artificială au confirmat tendințele observate în studiul personal, demonstrând că algoritmi de tip Deep Learning ating o arie de sub curba ROC cumulată de aproximativ 0,89-0,93, performanță comparabilă sau superioară radiologilor umani. Mai mult, analiza a evidențiat impactul operațional al acestor tehnologii, raportând o reducere a timpului de interpretare cuprinsă între 17% și 91% și o creștere a ratei de detecție a cancerului fără a compromite specificitatea.

Pe componenta biomarkerilor, meta-analiza a validat Indexul de Imuno-Inflamație Sistemică ca un factor prognostic robust. Studiile incluse au indicat o asocierie consistentă între nivelurile crescute ale SII pre-tratament și o evoluție clinică nefavorabilă. Raporturile de risc (Hazard Ratio - HR) cumulate pentru supraviețuirea globală (OS) și supraviețuirea fără boală (DFS) au fost de 1,97, respectiv 2,07, indicând un risc dublu de deces sau recidivă la pacientele cu inflamație sistemică exacerbată.

Aceste date susțin ipoteza conform căreia inflamația sistemică nu este un simplu epifenomen, ci un motor activ al progresiei tumorale și al rezistenței la tratament. Compararea directă cu alți biomarkeri inflamatori, precum raportul neutrofile-limfocite sau trombocite-limfocite, a sugerat superioritatea discriminativă a SII, acesta integrând informații complexe despre trei linii celulare distincte implicate în răspunsul imun și hemostază. Heterogenitatea observată între studii în ceea ce privește valorile prag (cut-off) subliniază necesitatea standardizării metodologice, însă direcția asocierii rămâne constantă și semnificativă statistic.

Concluzia acestei secțiuni pledează pentru utilizarea duală a tehnologiei avansate pentru diagnostic și a biomarkerilor accesibili pentru prognostic, oferind o abordare holistică a managementului pacientului.

Cercetarea sistematică a literaturii de specialitate a cristalizat o serie de concluzii definitorii privind integrarea inteligenței artificiale în senologie, evidențiind superioritatea algoritmilor de tip Deep Learning nu doar în acuratețea detecției, ci și în optimizarea proceselor operaționale. Analiza aprofundată a articolelor incluse în meta-analiză a relevat capacitatea acestor sisteme de a reconfigura paradigma de screening prin patru mecanisme sinergice: maximizarea performanței diagnostice care

rivalizează cu expertiza umană, eficientizarea fluxurilor de lucru prin triaj automatizat, reducerea incidenței erorilor prin standardizarea interpretării și consolidarea rolului clinic al AI ca instrument adjuvant de validare. Modelele AI, în special cele bazate pe Deep Learning (CNN), au demonstrat o acuratețe ridicată, egalând sau chiar depășind performanța radiologilor umani. Analiza a relevat că sistemele AI autonome au obținut o arie de sub curba ROC (AUC) semnificativ mai mare comparativ cu radiologii (0,87 față de 0,81;), sugerând o capacitate robustă de discriminare între cazurile normale și cele patologice. Un beneficiu major identificat este capacitatea AI de a optimiza fluxul de lucru radiologic. Studiile au indicat o reducere a timpului de interpretare cuprinsă între 17% și 91%. Aceasta se realizează prin triajul automat al mamografiilor, permițând prioritizarea cazurilor suspecte sau excluderea evaluării imediate pentru cele normale. Utilizarea AI contribuie la standardizarea interpretărilor și la atenuarea oboselii medicilor, ceea ce duce la scăderea ratelor de rezultate fals- pozitive și fals-negative. Studiile prospective recente, precum MASAI sau AI-STREAM, au validat aceste aspecte în scenarii reale, raportând o rată de detecție a cancerului cu până la 20% mai mare și o detecție superioară (5,70‰ vs. 5,01‰) fără a crește ratele de rechemare a pacientelor.

Deși utilizarea AI ca cititor unic rămâne încă un subiect de dezbatere, meta- analiza subliniază acceptarea tot mai largă a AI ca "al doilea cititor" în sistemele de dublă citire standardizată, fiind un instrument adjuvant fiabil pentru radiologi, în special în cazurile dificile precum sânii cu densitate crescută.

Studiul 4: Evaluarea prognostică a indexului de imuno-inflamație sistemică în populația din România

Validarea valorii prognostice a SII în contextul specific al populației din România a făcut obiectul unui studiu retrospectiv de cohortă, incluzând 158 de paciente cu cancer mamar operat. Cercetarea a vizat stabilirea unui prag optim specific populației locale și corelarea acestui marker cu parametrii clinico-patologici standard. Analiza curbelor ROC a identificat valoarea de 800 ca fiind punctul de inflexiune optim (Index Youden) pentru stratificarea riscului. La acest prag, SII a demonstrat o sensibilitate de 75% și o specificitate de 68% în predicția evoluției nefavorabile. Pacientele cu valori preoperatorii ale SII peste 800 au prezentat o asocieră semnificativă cu stadii tumorale avansate (T3-T4) și rezultate clinice inferioare. Investigarea corelațiilor statistice a relevat o legătură pozitivă directă între dimensiunea tumorii și nivelul inflamației sistemice ($r = 0,218$, $p = 0,01$), sugerând că o încărcătură tumorală mare induce un răspuns inflamator sistemic mai intens. Interesant este faptul că nu s-au identificat corelații semnificative cu statusul

ganglionar, expresia receptorilor hormonal sau statusul HER2 în această cohortă, ceea ce indică faptul că SII captează o dimensiune biologică distinctă de factorii de prognostic clasici, probabil legată de interacțiunea sistemică gazdă-tumoră. De asemenea, s-a observat o corelație inversă slabă, dar semnificativă, între SII și vârstă ($r = -0,204$), sugerând că paciențele mai tinere pot prezenta un răspuns imun și inflamator mai robust, aspect care ar putea contribui la agresivitatea bolii la vârste tinere.

Modelul de regresie logistică multivariată a confirmat că includerea SII alături de factorii clinico-patologici clasici (stadiul TNM, gradul histologic) îmbunătățește semnificativ capacitatea de predicție a mortalității, demonstrând valoarea sa adăugată independentă. Discuția rezultatelor poziționează acest biomarker ca o alternativă extrem de atractivă la testele genomice costisitoare, în special în sistemele medicale cu resurse limitate, fiind un parametru derivat din hemoleucograma de rutină fără costuri suplimentare. Concluzia studiului recomandă integrarea calculului SII în evaluarea preoperatorie standard pentru a identifica paciențele cu risc crescut care ar putea beneficia de o monitorizare mai atentă sau de terapii adjuvante intensificate.

Studiul 5: Rolul Citokinelor în Micromediul Tumoral – Meta-analiză

Ultima componentă a tezei a aprofundat mecanismele moleculare care stau la baza inflamației asociate cancerului, printr-o revizuire sistematică și meta-analiză a rolului citokinelor în micromediul tumoral. Analiza a inclus 23 de studii clinice publicate în intervalul 2015-2025, investigând impactul prognostic al expresiei interleukinelor și factorilor de necroză tumorală. Rezultatele meta-analizei au confirmat că nivelurile ridicate ale citokinelor pro-inflamatorii sunt asociate constant cu un prognostic rezervat. Interleukina-6 (IL-6) s-a detașat ca cel mai robust predictor negativ, cu un Hazard Ratio cumulat de 2,57 pentru supraviețuirea globală, mecanismul propus fiind activarea căilor de semnalizare STAT3 care promovează proliferarea, supraviețuirea celulară și tranziția epitelio-mezenchimală. Alte citokine investigate au demonstrat, de asemenea, asocieri semnificative cu agresivitatea bolii. Interleukina-1 beta (IL-1 β) a prezentat un HR cumulat de 2,30, fiind implicată în promovarea metastazării osoase și a recurenței precoce, în special în cancerul triplu negativ. Interleukina-8 (IL-8/CXCL8) s-a asociat cu un HR de 1,97, rolul său principal fiind legat de recrutarea neutrofilelor și stimularea angiogenezei. Interleukina-10 (IL-10), deși clasic considerată anti-inflamatorie, a fost corelată cu un prognostic nefavorabil (HR 2,20), probabil datorită capacității sale de a crea un mediu imunosupresor care favorizează evaziunea tumorală. Tabelul următor sintetizează impactul prognostic al principalelor citokine analizate.

Rezultatele acestei analize oferă substratul molecular care explică valoarea prognostică a Indexului de Imuno-Inflamație Sistemică discutat anterior. Nivelurile sistemice crescute ale neutrofilelor și trombocitelor, reflectate în SII, sunt în mare parte mediate de această rețea de citokine produse în micromediul tumoral. Concluzia acestei secțiuni deschide perspectiva utilizării profilului citokinic nu doar pentru prognostic, ci și ca țintă terapeutică. Blocarea căilor de semnalizare mediate de IL-6 sau IL-1 β ar putea reprezenta o strategie adjuvantă eficientă pentru întreruperea dialogului nociv dintre tumoră și gazdă, sensibilizând celulele maligne la terapiile convenționale.

Concluzii generale

Teza de doctorat realizează o sinteză coerentă a unor domenii aparent distincte: imagistica computatională, patologia clinică și biologia moleculară, demonstrând că integrarea lor este esențială pentru modernizarea managementului cancerului mamar în România. Cercetările originale au validat două instrumente complementare de stratificare a riscului: inteligența artificială pentru optimizarea diagnosticului imagistic și Indexul de Imuno-Inflamație Sistemică pentru rafinarea prognosticului biologic. Modelul AI dezvoltat a demonstrat o specificitate superioară (92,7%) și o capacitate robustă de clasificare (AUC 0,93), oferind o soluție pentru reducerea erorilor și eficientizarea screening-ului. Simultan, validarea SII (cut-off 800) a oferit un biomarker accesibil care corelează inflamația sistemică cu dimensiunea tumorală și prognosticul rezervat, mecanism susținut de meta-analiza citokinelor.

Coroborarea datelor imagistice BI-RADS cu markerii de proliferare a consolidat ideea că imagistica poate funcționa ca o "biopsie virtuală". În ansamblu, lucrarea propune un model de practică clinică integrată, capabil să identifice precoce fenotipurile agresive și să ghideze intervenții terapeutice personalizate, contribuind la ameliorarea ratelor de supraviețuire într-un context epidemiologic provocator.