

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT X – ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE**

BĂLOI ADELINA



PhD THESIS

**PERIOPERATIVE PRECISION MEDICINE:
RISK PREDICTORS, POSTOPERATIVE
COMPLICATIONS, AND OPTIMIZATION OF
ANTIMICROBIAL MANAGEMENT IN INTENSIVE
CARE**

Scientific Coordinator
PROF. DOREL SÂNDESC, MD PhD

**Timișoara
2026**

SUMMARY

LIST OF PUBLISHED PAPERS	Error! Bookmark not defined.
LIST OF ABBREVIATIONS.....	Error! Bookmark not defined.
FIGURE INDEX	IX
TABLE INDEX.....	Error! Bookmark not defined.X
ACKNOWLEDGEMENTS.....	Error! Bookmark not defined.I
INTRODUCTION	Error! Bookmark not defined.II

GENERAL PART

.....	Error!
Bookmark not defined.	

1. PERIOPERATIVE PRECISION MEDICINE: CONCEPTUAL FRAMEWORK.....	Error! Bookmark not defined.
2. HUNGRY BONE SYNDROME AFTER PARATHYROIDECTOMY FOR SHPT	4
3. MULTIDRUG-RESISTANT NOSOCOMIAL INFECTIONS IN THE INTENSIVE CARE UNIT.....	11
4. RAPID MOLECULAR DIAGNOSTICS IN THE ICU	16
5. ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP AND PREVENTION OF NOSOCOMIAL INFECTIONS.....	Error! Bookmark not defined.
6. PROSTATE CANCER: ISUP GRADE MIGRATION AND PREOPERATIVE RISK STRATIFICATION	Error! Bookmark not defined.

SPECIAL PART

.....	Error! Bookmark not defined.
1. SCIENTIFIC OBJECTIVES	30
2. MATERIALS AND METHODS	34
3. RESULTS.....	46
3.1. STUDY I: INTERPRETABLE MACHINE LEARNING FOR HUNGRY BONE SYNDROME PREDICTION	46
3.2. STUDY II: RAPID MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THE LOCAL BURDEN OF CARBAPENEM-RESISTANT A. BAUMANNII	59
3.3. STUDY III: BIOPSY TUMOR BURDEN VERSUS MACHINE LEARNING FOR PREDICTING CLINICALLY SIGNIFICANT ISUP UPGRADING	64
4. DISCUSSION	77
5. CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTIONS	99

BIBLIOGRAPHY	106
ANNEXES	Error! Bookmark not defined.

1. Introduction

The intensive care unit (ICU) and the perioperative period represent two of the most resource-intensive, risk-loaded and outcome-defining moments in the contemporary patient journey. Critically ill surgical patients concentrate physiological fragility, therapeutic complexity and an unmatched density of high-stakes decisions per hour of care, so that even small inaccuracies in risk estimation, diagnostic turnaround or antimicrobial choice translate into disproportionately large differences in morbidity, mortality, length of stay and healthcare costs.

Three converging currents have reshaped perioperative and critical care over the past decade: (i) the shift from population-level guidance toward individualized, risk-stratified management — the core of perioperative precision medicine; (ii) the emergence of machine learning (ML) as a practical tool for integrating heterogeneous clinical, laboratory and imaging data into interpretable predictions of postoperative complications; and (iii) the urgent confrontation with multidrug-resistant (MDR) nosocomial pathogens in the ICU, which has eroded conventional empirical antibiotic strategies and made rapid molecular diagnostics and antimicrobial stewardship inseparable components of modern critical care.

1.1 Research Focus

This doctoral thesis integrates three retrospective observational studies performed on adult cohorts treated at the "Pius Brînzeu" County Emergency Clinical Hospital of Timișoara (SCJUPBT) between 2019 and 2025:

- **Study I — Hungry Bone Syndrome (HBS).** Preoperative risk stratification for HBS after parathyroidectomy (PTX) for drug-refractory secondary hyperparathyroidism (SHPT), using an interpretable ML framework and a SHAP-derived bedside risk score.
- **Study II — Rapid Molecular Diagnostics.** Diagnostic yield and resistance profile of the UNYVERO HPN syndromic molecular panel for suspected nosocomial pneumonia, benchmarked against ECDC data.
- **Study III — Predicting Clinically Significant ISUP Upgrading in Prostate Cancer.** Preoperative prediction of clinically significant ISUP Grade Group upgrading (biopsy GG $\leq 2 \rightarrow$ radical prostatectomy GG ≥ 3) using routinely available clinical, mpMRI and biopsy variables, with a head-to-head benchmark of a parsimonious logistic model against multiple ML classifiers.

1.2 Rationale

Studies I and III are conceptually paired: both address the same methodological problem in two different surgical populations — how to translate routinely available preoperative data into an interpretable, individualized

estimate of the risk of a high-impact complication. In each case, an explicit head-to-head comparison of a parsimonious statistical model against a panel of ML classifiers, conducted under low events-per-variable (EPV) conditions and reported according to contemporary prediction-model standards (TRIPOD, TRIPOD+AI), yields the same lesson: model interpretability and calibration matter at least as much as discrimination, and added algorithmic complexity does not automatically translate into clinical gain. Study II forms the ICU-diagnostics strand of the thesis, characterizing the rapid molecular workflow through which the local MDR Gram-negative burden is detected and acted upon.

2. Background and Significance

2.1. Perioperative Precision Medicine and Clinical Prediction

Perioperative precision medicine reframes the surgical journey from a standardized protocol applied to populations into an individualized trajectory shaped by patient-specific risk profiles. **Supervised ML algorithms** — Random Forest, gradient boosting, support vector machines, regularized regression and neural networks — relax the restrictive linearity and additivity assumptions of conventional logistic regression and can capture nonlinear dose–response curves and feature interactions. They are vulnerable to overfitting in small cohorts, and uninterpretable outputs are poorly suited to bedside use. **SHAP (SHapley Additive exPlanations)** analysis bridges this gap by quantifying each feature's contribution to individual predictions. Reporting standards (TRIPOD, TRIPOD+AI, STROBE) ensure methodological transparency with respect to events-per-variable (EPV) ratios, class imbalance and calibration.

2.2. Hungry Bone Syndrome after Parathyroidectomy

Chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) drives sustained PTH elevation that produces a mixed pattern of osteoclast-mediated resorption and osteoblast-driven bone formation. When medical therapy (phosphate binders, calcitriol, calcimimetics) fails, parathyroidectomy — subtotal (SPTX) or total (TPTX) — becomes the definitive option. Abrupt postoperative withdrawal of PTH suppresses osteoclastic resorption while bone formation continues, producing a net calcium flux into bone that manifests clinically as **HBS**: persistent hypocalcemia (corrected calcium <8.0 mg/dL for more than four days), hypophosphatemia and elevated alkaline phosphatase (ALP). HBS occurs in 25–60% of post-PTX cohorts and may precipitate seizures, arrhythmias and prolonged ICU stay. **ALP, PTH, baseline calcium and dialysis vintage** consistently rank among the most informative predictors.

2.3. MDR Nosocomial Infections and Rapid Molecular Diagnostics

Antimicrobial resistance is a global emergency, with an estimated 4.95 million deaths associated with bacterial AMR in 2019. The **ESKAPE** pathogens — particularly *K. pneumoniae*, *A. baumannii* and *P. aeruginosa* — drive most healthcare-associated infections in ICUs. In Romania, ECDC surveillance consistently flags one of the **highest carbapenem-resistance burdens** in the EU/EEA, with carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB) particularly

dominant. Conventional culture requires 48–72 hours, a delay that compounds inappropriate empirical therapy. PCR-based syndromic platforms — **GeneXpert (Carba-R)**, **UNYVERO** and **BioFire FilmArray** — compress this interval to hours; the UNYVERO HPN panel detects 21 bacterial/fungal pathogens and 20 resistance markers within 4–5 h.

2.4. Prostate Cancer: ISUP Grade Migration and Preoperative Risk Stratification

Prostate cancer (PCa) is one of the most frequently diagnosed malignancies in men worldwide. After PSA testing and digital rectal examination, diagnosis is confirmed histologically by TRUS-guided biopsy graded on the **ISUP Grade Group (GG)** five-tier system. Because the biopsy GG drives nearly every downstream decision — from active-surveillance eligibility to the extent of surgery — its accuracy is of central clinical importance. In contemporary series, only 40–60% of patients show concordant grading between biopsy and **radical prostatectomy (RP)**, while 25–40% are upgraded at surgery, with clear prognostic consequences. Pre-biopsy **multiparametric MRI (mpMRI)** with combined systematic-plus-targeted sampling has reduced but not abolished this problem: roughly 30% of patients remain upgraded at RP. Established preoperative predictors include **PSA density (PSAD)** and **biopsy tumor-burden metrics** (positive core ratio, maximum tumor involvement per core), while several ML algorithms have been explored — often with limited interpretability or external validation. The persistence of clinically significant upgrading in the mpMRI era motivates the development of interpretable preoperative models for the biopsy GG 1–2 subgroup, in which misclassification most directly alters management.

3. Scientific Objectives

Study I — HBS: characterize 90 dialysis patients undergoing PTX for drug-refractory SHPT (2019–2023); benchmark eight ML classifiers against logistic regression under repeated cross-validation; apply SHAP analysis to quantify feature importance and nonlinear/interaction effects; derive a pragmatic integer-valued bedside risk score.

Study II — Rapid Molecular Diagnostics: synthesize the international evidence on PCR-based platforms; quantify, in 229 consecutive lower respiratory tract samples processed with the UNYVERO HPN panel (June 2022 – September 2024), the local pathogen distribution and prevalence of carbapenem resistance in *A. baumannii*; contextualize against ECDC data and formulate an integrated diagnostic–therapeutic framework.

Study III — Predicting Clinically Significant ISUP Upgrading in PCa: characterize 96 consecutive PCa patients who underwent pre-biopsy mpMRI, systematic ± MRI-targeted TRUS biopsy and open retropubic RP at SCJUPBT (January 2023 – December 2025); quantify ISUP grade migration between biopsy and RP; identify preoperative predictors of clinically significant upgrading (CSU, biopsy GG $\leq 2 \rightarrow$ RP GG ≥ 3) in the restricted biopsy GG 1–2 subgroup ($n = 64$) using Firth-penalized univariable analysis and LASSO-guided

multivariable selection; benchmark a locked parsimonious logistic model against eight ML classifiers across discrimination, calibration, decision curve analysis and SHAP-based interpretability.

4. Materials and Methods

All studies were conducted at SCJUPBT, approved by the institutional Research Ethics Committee (approval no. 39/21.01.2016rev20.04.2026), in compliance with the Declaration of Helsinki.

4.1. Study Populations

Study I — 90 adult end-stage renal disease patients on chronic renal replacement therapy with biochemically confirmed SHPT (iPTH >800 pg/mL with hypercalcemia/hyperphosphatemia) refractory to maximal medical therapy, who underwent SPTX or TPTX (January 2019 – December 2023). **Study II** — 229 consecutive lower respiratory tract samples (tracheal aspirates or bronchoalveolar lavage) processed with the UNYVERO HPN panel in patients with suspected nosocomial pneumonia (June 2022 – September 2024). **Study III** — 96 consecutive adult patients with histologically confirmed PCa who underwent pre-biopsy mpMRI, systematic $\pm$ MRI-targeted TRUS biopsy and open retropubic RP at SCJUPBT (January 2023 – December 2025); predictive modeling was restricted a priori to the biopsy ISUP GG 1–2 subgroup (n = 64), in whom misclassification most directly affects the choice between active surveillance and definitive treatment.

4.2. Procedures and Definitions

Study I: Preoperative variables included demographics, dialysis vintage, serum creatinine, albumin-corrected calcium, intact PTH and total ALP; clinical features comprised bone-pain severity on the Visual Analogue Scale, radiological bone disease and number of enlarged glands. **HBS** was defined as corrected serum calcium <8.0 mg/dL persisting >4 days postop despite oral calcium and calcitriol, accompanied by hypophosphatemia and/or elevated ALP.

Study II: The UNYVERO HPN panel (Curetis GmbH) detected 21 pathogens and 20 resistance markers per sample (4–5 h turnaround). Carbapenem resistance in *A. baumannii* was defined by **combined detection of OXA-23-like or OXA-40-like genes and phenotypic non-susceptibility**, avoiding molecular-only or phenotypic-only pitfalls.

Study III: Preoperative variables included age, pre-biopsy PSA, prostate volume, calculated PSAD, DRE findings, mpMRI features (index-lesion PI-RADS score, number of lesions, laterality, maximum diameter, MRI-suspected ECE/SVI/adenopathy) and biopsy tumor-burden metrics (positive core ratio, maximum tumor involvement per core, perineural invasion, variant histology). All patients underwent pre-biopsy mpMRI (1.5T or 3T) interpreted by PI-RADS v2.1, TRUS-guided 12-core systematic biopsy with cognitive-fusion MRI-targeted cores of any PI-RADS ≥ 3 lesion, and open retropubic RP with whole-mount step-sectioning. The primary endpoint was **clinically significant upgrading (CSU)**, defined as biopsy ISUP GG $\leq 2 \rightarrow$ RP GG ≥ 3 .

4.3. Machine-Learning Pipeline and Statistical Analysis

Study I benchmarked eight supervised classifiers — Random Forest, L1-Logistic (LASSO), SVM-RBF, L2-Logistic, XGBoost, Gradient Boosting, multilayer perceptron and k-nearest neighbors — on 25 input features (19 raw plus 6 engineered, including ALP $\times$ PTH and PTH $\times$ TPTX interaction terms), under 5-fold stratified cross-validation $\times$ 10 repeats (50 evaluation folds). Hyperparameters were prespecified rather than nested-tuned given the deliberately documented low EPV (1.6). SHAP analysis (XGBoost backbone) and permutation importance quantified feature contributions; partial dependence plots characterized dose–response shape. Reporting followed **TRIPOD+AI**.

Study III used LASSO-penalized feature selection followed by **Firth-penalized logistic regression** to build a locked reference model on the restricted cohort ($n = 64$). The same eight ML classifiers as in Study I were trained under identical cross-validation conditions and benchmarked against the locked model in terms of discrimination (AUC, F1, Brier score), calibration (intercept, slope), decision curve analysis (net benefit), threshold sensitivity (0.10–0.50) and SHAP-based interpretability. Bootstrap stability assessment (500 resamples) quantified the robustness of feature selection. Multicollinearity was assessed by variance inflation factor (VIF). Reporting followed STROBE and **TRIPOD+AI**.

Continuous variables were summarized as mean $\pm$ SD or median (IQR) following normality assessment, and compared with t-test/Mann–Whitney; categorical with chi-square/Fisher's exact. Two-tailed $p < 0.05$ defined significance. Analyses used IBM SPSS Statistics v25 and Python 3.12 (pandas, NumPy, SciPy, scikit-learn). Study II followed STROBE.

5. Results

5.1. Study I — Interpretable ML for HBS Prediction

Ninety patients (mean age 53.4 ± 11.7 y, 61.1% male, median dialysis vintage 8.0 y) underwent PTX; SPTX in 54.4%, TPTX in 45.6%. **HBS occurred in 41 patients (45.6%)**, reintervention in 15.6%, bleeding in 5.6%. HBS patients had significantly higher preoperative ALP (343.8 ± 73.8 vs. 191.6 ± 58.7 U/L, $p < 0.001$), higher baseline creatinine (10.2 vs. 9.4 mg/dL, $p = 0.006$) and more severe bone pain (VAS 7–10 in 34.1% vs. 10.2%, $p = 0.009$). TPTX trended toward higher HBS (56.1% vs. 36.7%, $p = 0.089$) but lower reintervention (7.3% vs. 22.4%, $p = 0.078$); HBS and reintervention were uncorrelated ($r = 0.04$), confirming distinct mechanisms.

Multivariable logistic regression identified **ALP as the dominant predictor** (OR 70.0 per 100 U/L, 95% CI 7.9–616.6, $p < 0.001$). Stratification revealed a steep nonlinear dose–response: 0% HBS below 150 U/L, ~9% at 150–250 U/L, ~57% at 250–300 U/L and **100% above 300 U/L** (26/26 patients, complete-separation pattern).

Under 5-fold $\times$ 10-repeat cross-validation, **Random Forest** achieved AUC = 0.935 ± 0.060 — the best discrimination among eight classifiers — closely followed by L1-Logistic (0.931 ± 0.048), SVM-RBF (0.930 ± 0.068) and L2-

Logistic (0.920 ± 0.060). At the Youden threshold, Random Forest delivered 85.4% sensitivity, 95.9% specificity, 94.6% PPV and 91.1% accuracy. Strikingly, **univariate ALP-only logistic regression achieved AUC 0.958**, exceeding all multi-feature models — the additional 24 features added more noise than signal at this EPV ratio.

SHAP analysis confirmed ALP's dominance (mean $|\text{SHAP}| = 3.37$, ~6.5-fold greater than the second-ranked feature). Partial dependence plots showed a **sigmoid-shaped ALP–HBS relationship** with a critical inflection zone between 250 and 350 U/L. A novel SHAP-derived interaction showed that **TPTX amplifies ALP-mediated risk at lower ALP values** — an effect not previously characterized, with direct surgical-planning implications. A pragmatic composite bedside risk score (range 0–9, AUC 0.883), built from five routinely available variables (ALP category, severe bone pain, TPTX, PTH, creatinine), translated these insights into an immediately deployable tool.

5.2. Study II — Rapid Molecular Diagnostics and Local MDR Burden

Of 229 consecutive lower respiratory tract samples processed with the UNYVERO HPN panel, **163 (71.2%)** yielded at least one panel target — substantially exceeding conventional-culture yield. The pathogen distribution was dominated by Gram-negative organisms: **A. baumannii complex (20.4%)**, *P. aeruginosa* (18.4%) and *K. pneumoniae* (16.7%), together 55.5% of all detections. Among *A. baumannii* isolates, **45% demonstrated carbapenem resistance**, confirmed by combined OXA-23-like / OXA-40-like gene detection and phenotypic non-susceptibility — placing SCJUPBT within the highest-burden EU/EEA tier reported by ECDC EARS-Net/HAI-Net.

An integrated framework was developed mapping UNYVERO-detected resistance determinants onto agent-specific therapeutic choices: KPC-CRE → ceftazidime–avibactam / meropenem–vaborbactam / imipenem–relebactam / cefiderocol (85–100% expected susceptibility); OXA-48 CRE → ceftazidime–avibactam or cefiderocol (90–100%); MBL-producers → aztreonam–avibactam or cefiderocol (85–95%); CRAB → eravacycline, cefiderocol or sulbactam combinations (70–95%). The locally dominant **OXA-mediated CRAB phenotype** centers the therapeutic algorithm on cefiderocol, eravacycline and sulbactam-based regimens rather than novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations whose primary utility lies against CRE.

5.3. Study III — Biopsy Tumor Burden Versus ML for Predicting CSU

Ninety-six PCa patients (mean age 66.6 ± 6.3 y, range 47–79) underwent pre-biopsy mpMRI, systematic $\pm$ MRI-targeted TRUS biopsy and open retropubic RP between January 2023 and December 2025. Median pre-biopsy PSA was 9.0 ng/mL (IQR 6.3–13.8), median PSAD 0.23 ng/mL² (IQR 0.16–0.34); DRE was suspicious in 80.2%. Index lesion PI-RADS distribution: 5 in 35.4%, 4 in 38.5%, 3 in 21.9%, 2 in 4.2%. Biopsy ISUP GG distribution: GG1 in 16.7%, GG2 in 50.0%, GG3 in 19.8%, GG4 in 9.4%, GG5 in 4.2%.

Grade migration between biopsy and RP was common: 53 patients (55.2%) showed concordant grading, while 43 (44.8%) showed migration —

upgrading in 32 (33.3%) and downgrading in 11 (11.5%). Crucially, **12 patients (12.5%) crossed the management-defining biopsy ISUP $\leq 2 \rightarrow$ RP ISUP ≥ 3 boundary** that defines the primary endpoint. Migration depended strongly on baseline grade: 93.8% of biopsy GG1 patients were upgraded at RP, while biopsy GG2 showed the highest concordance (79.2%). Upgraded tumors trended toward higher rates of extra-prostatic extension ($\geq$ pT3 in 62.5% vs. 28.8%) and positive surgical margins.

In the pre-specified restricted cohort (biopsy GG 1–2, $n = 64$), **CSU occurred in 10/64 patients (15.6%)**. Univariable Firth-penalized regression identified the three biopsy tumor-burden metrics as the strongest predictors — **positive biopsy cores** (OR 1.50 per core, $p = 0.007$), **positive core ratio** (OR 1.55 per 10%, $p = 0.004$) and maximum tumor involvement per core (OR 1.33 per 10%, $p = 0.023$) — together with the composite risk tools (D'Amico, CPG, CAPRA). **PSAD** showed a consistent positive association just short of conventional significance (OR 1.39 per 0.1 ng/mL², $p = 0.074$). None of the mpMRI-derived categorical variables (PI-RADS, lesion diameter, multiplicity, laterality, suspected ECE, SVI, adenopathy) reached significance.

LASSO-penalized selection within the predefined feature set retained two variables — positive core ratio and PSAD — refit by Firth-penalized logistic regression. In the locked model, **positive core ratio was the sole independent predictor** (adjusted OR 1.54 per 10% increment, 95% CI 1.10–2.17, $p = 0.0125$), while PSAD retained a positive but non-significant association (adjusted OR 1.22, $p = 0.377$). Apparent AUC was 0.791; bootstrap-corrected mean AUC was 0.782 (95% PI 0.684–0.811) with calibration slope 1.07. Bootstrap stability analysis (500 resamples) confirmed positive core ratio as the most frequently selected predictor (77.8%), followed by PSAD (61.6%).

Critically, the locked two-variable logistic model outperformed every ML classifier in cross-validated discrimination: locked logistic AUC 0.756 ± 0.010 , followed at a distance by full-feature L2-logistic (0.687 ± 0.037), XGBoost (0.667 ± 0.041), random forest (0.661 ± 0.035), ElasticNet (0.631), gradient boosting (0.616), multilayer perceptron (0.585) and SVM-RBF (0.381). The locked model also delivered the best calibration (slope 0.732) and the highest decision-curve net benefit across the clinically relevant threshold range. Threshold analysis confirmed operational flexibility: at threshold 0.30, sensitivity 50%, specificity 89%, accuracy 83%; lower thresholds (0.10–0.15) reached 80% sensitivity with NPV ≥ 0.94 at the cost of flagging 27–28 patients. **SHAP analysis** of the locked model confirmed positive core ratio as the dominant predictor with a near-linear monotonic effect, while PSAD showed a threshold-like nonlinear relationship; the two variables acted essentially additively. **Integrated message:** in this mpMRI-informed cohort, occult higher-grade disease was anticipated most reliably and most transparently by a parsimonious model built on biopsy tumor-burden metrics — the very low EPV ratio (1:1) explains why complex ML classifiers failed to outperform a well-calibrated two-variable logistic regression.

6. Discussion

6.1. HBS Prediction and Pathophysiology

The Random Forest AUC of 0.935 represents a meaningful advance over existing tools (Amjad: AUC 0.603; Wang: 0.86; Gao: 0.943; Chai XGBoost: 0.878). The near-equivalence of the top four classifiers — linear and nonlinear alike — and the superiority of the univariate ALP model over multi-feature alternatives indicate that, once ALP is included, the choice of algorithm matters less than the choice of feature. The overwhelming dominance of ALP has a clear pathophysiological basis: sustained PTH elevation in SHPT drives coupled osteoclastic resorption and osteoblastic proliferation, with total ALP indexing the unmineralized osteoid pool and the skeletal capacity to sequester calcium once PTH-driven resorption ceases. The sigmoid PDP curve, with its 250–350 U/L inflection zone, plausibly reconciles seemingly discrepant ALP thresholds in the literature (150–420 U/L) as different points along one continuous dose–response. The novel TPTX × ALP interaction implies that patients in the intermediate ALP range undergoing TPTX may warrant more aggressive prophylactic calcium supplementation than ALP alone would suggest.

6.2. Local MDR Epidemiology and Diagnostic Integration

The 20.4% *A. baumannii* prevalence and 45% carbapenem-resistance rate place SCJUPBT squarely within the EU/EEA's highest-burden tier. The relative scarcity of CRE and the dominance of OXA-mediated CRAB imply that empirical strategies must anticipate CRAB-dominated pneumonia rather than KPC- or NDM-mediated Enterobacterales infections; under IDSA and ESCMID guidance, this centers the therapeutic arsenal on cefiderocol, eravacycline and sulbactam-based combinations. The 71.2% UNYVERO positivity rate supports its role as a frontline diagnostic, with the explicit caveat that gene–phenotype concordance must be cross-validated against standard susceptibility testing.

6.3. ISUP Upgrading: Tumor Burden Versus Machine Learning

That the positive core ratio emerged as the single independent predictor of CSU — each 10% increment raising the odds of upgrading by 54% — is biologically coherent and concordant with the contemporary literature, in which increasing percentage of biopsy core involvement is repeatedly identified among the strongest preoperative risk factors for Gleason grade upgrading. Greater histologic involvement plausibly reflects more extensive disease and a higher probability that the highest-grade focus has been sampled, or conversely that an unsampled aggressive focus coexists with extensive lower-grade disease. PSAD behaved as expected with the characteristic threshold-like form beyond 0.15–0.25 ng/mL² but did not retain independent significance after adjustment for tumor burden.

The most instructive methodological result of Study III is that the locked two-variable logistic regression achieved higher cross-validated discrimination (AUC 0.756) and better calibration than every ML classifier tested. This is not evidence that non-linear methods are inherently inferior; it is the expected consequence of an extremely low EPV ratio. With only 10 CSU events against up to 10 candidate features, flexible algorithms lacked the statistical power to

estimate the complex decision boundaries they are designed to capture, instead fitting noise and degrading calibration. This finding aligns with the broader prognostic-modeling literature, which has found no consistent performance benefit of ML over logistic regression for clinical prediction, and it echoes the parallel observation in Study I, where univariate ALP-based logistic regression matched or exceeded every multi-feature classifier. The shared lesson — that in moderate-sized, low-event surgical cohorts a transparent, well-calibrated model is more trustworthy than an opaque flexible one — is central to the methodological argument of this thesis.

That none of the mpMRI-derived categorical variables retained independent predictive value should not be read as evidence that imaging is uninformative for upgrading. Rather, it reflects the limits of the specific imaging workflow — mixed 1.5T/3T field strength without harmonization, cognitive-fusion targeting, inter-reader PI-RADS variability — and of categorical descriptors. Studies using standardized 3T protocols, software-assisted or in-bore fusion, and quantitative radiomic features may recover an independent imaging contribution.

6.4. Cross-Cutting Themes

Four integrative themes emerge. First, **data infrastructure is a prerequisite for precision**: the prediction models in Studies I and III were feasible only because prospectively maintained registries captured the necessary preoperative variables, and the descriptive epidemiology of Study II depended on the integration of UNYVERO molecular results with the ICU microbiological workflow. Second, **interpretability is a clinical virtue**: in both Study I and Study III, the principal methodological gain over conventional regression was not an increase in AUC but the characterization of dose–response shape and the identification of dominant predictors that clinicians can act upon. Third, **parsimony beats complexity under low EPV**: in two independent prediction studies, simpler models built on the dominant biological signal (univariate ALP in Study I; positive core ratio + PSAD in Study III) outperformed multi-feature ML alternatives — a reproducible lesson on the limits of algorithmic flexibility in moderate-sized single-center cohorts. Fourth, the **diagnostic–therapeutic interval is itself a modifiable determinant of outcome**: the value of rapid molecular diagnostics is realized only when their results are acted upon promptly, just as the value of interpretable risk scores is greatest when they reshape preoperative decisions in the right direction.

7. Conclusions and Personal Contributions

7.1. Specific Conclusions

Study I: In 90 dialysis patients undergoing PTX for drug-refractory SHPT, an interpretable ML framework achieved AUC 0.935 for preoperative HBS prediction, outperforming all previously published multivariable tools. ALP was overwhelmingly dominant; a univariate ALP-only model achieved cross-validated AUC 0.958. The sigmoid-shaped ALP–HBS dose–response curve identified a critical inflection zone between 250 and 350 U/L. A novel TPTX ×

ALP interaction quantified the amplification of ALP-mediated risk by complete-resection surgery. A pragmatic 0–9 bedside risk score (AUC 0.883) translates these insights into a tool requiring only five routinely available preoperative variables.

Study II: The UNYVERO HPN panel identified at least one target pathogen in 71.2% of 229 consecutive samples. *A. baumannii* complex was the most frequently detected pathogen (20.4%), with 45% carbapenem resistance — consistent with Romania's highest-burden EU/EEA position. The integrated diagnostic–therapeutic framework operationalizes rapid molecular identification within 4–5 h to enable early targeted therapy, stewardship-driven de-escalation and the preservation of novel antimicrobials for documented MDR infections.

Study III: In 96 consecutive PCa patients undergoing pre-biopsy mpMRI, biopsy and RP, clinically significant grade migration remained common despite the imaging-informed pathway: 33.3% upgrading at RP and 12.5% crossing the management-defining biopsy ISUP $\leq 2 \rightarrow$ RP ISUP ≥ 3 boundary. Within the decision-relevant biopsy GG 1–2 subgroup ($n = 64$, 10 CSU events), **positive core ratio** was the sole independent predictor of CSU (adjusted OR 1.54 per 10% increase, $p = 0.0125$), with PSAD adding a consistent but non-independent positive signal. A locked two-variable logistic model outperformed every ML classifier (random forest, gradient boosting, XGBoost, SVM, multilayer perceptron) in cross-validated discrimination (AUC 0.756), calibration and net clinical benefit — attributable to the very low EPV ratio. Occult higher-grade disease is anticipated most reliably and most transparently by a parsimonious model built on biopsy tumor-burden metrics.

7.2. Personal Contributions

Original scientific contributions: (a) First dedicated interpretable ML framework for HBS prediction in a European dialysis cohort, complementing prior Chinese cohorts; (b) Novel characterization of the sigmoid-shaped ALP–HBS dose–response, refining the conventional binary 300 U/L threshold; (c) Novel quantitative description of TPTX-mediated amplification of ALP-dependent HBS risk; (d) First local descriptive series of UNYVERO HPN deployment in a Western Romanian ICU (229 samples, 2022–2024), documenting the CRAB-dominated phenotype; (e) Head-to-head benchmarking of a parsimonious model against ML for ISUP upgrading prediction in an mpMRI-informed Romanian RP cohort, demonstrating that a locked two-variable logistic model outperforms random forest, gradient boosting, XGBoost, SVM and a multilayer perceptron; (f) Identification of biopsy tumor burden (positive core ratio) as the dominant independent predictor of ISUP CSU (adjusted OR 1.54 per 10% increase), stable under bootstrap resampling — with practical implications for active-surveillance counseling and confirmatory testing.

Methodological contributions: (i) Rigorous handling of low events-per-variable ratios across two prediction studies (EPV ≈ 1.6 in Study I; EPV ≈ 1.0 in Study III), with explicit reporting, presentation of parsimonious model performance alongside multi-feature models, and cautious framing of feature-importance findings as hypothesis-generating; (ii) Integration of

TRIPOD/TRIPOD+AI (Studies I and III) and STROBE (Studies II and III) reporting standards, including LASSO-guided feature selection, Firth-penalized estimation and 500-resample bootstrap stability assessment; (iii) Combined molecular–phenotypic definition of carbapenem resistance in Study II (OXA-23-like/OXA-40-like genes plus phenotypic non-susceptibility).

Clinical-translational contributions: (1) Bedside HBS risk score (0–9) immediately deployable in the preoperative workflow without computational support; (2) Local empirical-therapy algorithm aligning UNYVERO-detected determinants with novel-antimicrobial options, tailored to the SCJUPBT CRAB-dominated phenotype; (3) Preoperative decision-support model for clinically significant ISUP upgrading: the locked positive-core-ratio + PSAD model, with its threshold analysis, offers an interpretable preoperative adjunct for quantifying the probability of occult GG ≥ 3 disease — informing active-surveillance counseling, the decision to pursue confirmatory biopsy or genomic testing, and the extent of pelvic lymph-node dissection; (4) **Integrated perioperative precision-medicine framework adapted to the Romanian tertiary context** — combining interpretable individualized risk prediction in two surgical populations (endocrine-surgical and urologic-oncology) with rapid molecular diagnostics and antimicrobial stewardship in the ICU, with the recurring demonstration that transparent, parsimonious models are preferable to opaque complex ones under the data constraints typical of single-center practice. This integrated framework is the most significant contribution of the thesis.

8. Implications and Future Directions

➤ **HBS prediction.** External validation of the 0–9 risk score in multicenter, ethnically diverse cohorts is the most immediate priority, ideally combined with specialized bone-turnover markers (bone-specific ALP, osteocalcin, P1NP, CTX) and intraoperative PTH kinetics. The novel TPTX $\times$ ALP interaction warrants prospective testing and may directly inform the surgical choice between subtotal and total parathyroidectomy in intermediate-ALP patients.

➤ **Rapid molecular diagnostics.** Patient-level linkage of UNYVERO results to clinical outcomes (time to appropriate therapy, length of stay, mortality) in a controlled before–after design would permit quantitative assessment of the clinical impact of rapid molecular diagnostic deployment. Integration with electronic prescribing decision-support tools represents a natural next step.

➤ **ISUP upgrading prediction.** External validation of the locked positive-core-ratio + PSAD model in independent, multi-institutional cohorts is the priority before clinical adoption, ideally augmented by standardized 3T imaging with software or in-bore fusion, quantitative radiomic features and tissue-based genomic classifiers (e.g. Decipher). Extension to downgrading and to biopsy GG3 populations, together with prospective evaluation of whether acting on the predictors improves outcomes, would clarify the model's translational utility. Comparative effectiveness studies against alternative confirmatory pathways — repeat biopsy, in-bore fusion biopsy, genomic testing — would help refine the model's position in preoperative decision-making.

Looked at as a whole, precision perioperative medicine is less a property of any single specialty than an emergent property of the interfaces between surgery, intensive care, urology, microbiology and clinical informatics; structured diagnostic–therapeutic workflows are valuable precisely because they render those interfaces navigable. The personal contributions of the author span the full arc of the project — concept, design, data extraction, analysis, manuscript preparation and translational synthesis — and confirm her development as an independent investigator. In the specific context of the SCJUPBT ICU and surgical services, and the wider Romanian and Eastern European critical-care landscape, the framework outlined in this thesis offers an operational blueprint whose implementation, validation and refinement constitute the natural continuation of this doctoral journey.

**„VICTOR BABEȘ” UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL X – ANESTEZIE ȘI TERAPIE
INTENSIVĂ**

BĂLOI ADELINA



TEZĂ DE DOCTORAT

**MEDICINĂ PERIOPERATORIE DE PRECIZIE:
PREDICTORI DE RISC, COMPLICAȚII
POSTOPERATORII ȘI OPTIMIZAREA
MANAGEMENTULUI ANTIMICROBIAN ÎN TERAPIE
INTENSIVĂ**

Coordonator științific
PROF. DR. DOREL SÂDESC, MD PhD

**Timișoara
2026**

REZUMAT

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE.....	Error! Bookmark not defined.
LISTA ABREVIERILOR.....	Error! Bookmark not defined.
INDEX FIGURI.....	IX
INDEX TABELE.....	Error! Bookmark not defined.X
MULȚUMIRI.....	Error! Bookmark not defined.I
INTRODUCERE.....	Error! Bookmark not defined.II

PARTEA GENERALĂ

.....Error! Bookmark not defined.

1. MEDICINA PERIOPERATORIE DE PRECIZIE: CADRU CONCEPTUAL	Error! Bookmark not defined.
2. SINDROMUL DE OS FLĂMÂND DUPĂ PARATIROIDECTOMIE PENTRU HPTS	4
3. INFECȚIILE NOZOCOMIALE MULTIDROG-REZISTENTE ÎN TERAPIE INTENSIVĂ.....	11
4. DIAGNOSTICUL MOLECULAR RAPID ÎN TERAPIA INTENSIVĂ	16
5. STEWARDSHIP ANTIMICROBIAN ȘI PREVENȚIA INFECȚIILOR NOZOCOMIALE	Error! Bookmark not defined.
6. CANCERUL DE PROSTATĂ: MIGRAȚIA GRADULUI ISUP ȘI STRATIFICAREA PREOPERATORIE A RISCULUI	Error! Bookmark not defined.

PARTEA SPECIALĂ

.....Error! Bookmark not defined.

1. OBIECTIVE ȘTIINȚIFICE	31
2. MATERIAL ȘI METODĂ	35
3. REZULTATE	48
3.1. STUDIUL I: ÎNVĂȚARE AUTOMATĂ INTERPRETABILĂ PENTRU PREDICȚIA SINDROMULUI DE OS FLĂMÂND	48
3.2. STUDIUL II: DIAGNOSTICUL MOLECULAR RAPID ȘI POVARA LOCALĂ A A. BAUMANNII REZISTENT LA CARBAPENEME	61
3.3. ÎNCĂRCĂTURA TUMORALĂ LA BIOPSIE VS. ÎNVĂȚAREA AUTOMATĂ PENTRU PREDICȚIA UPGRADĂRII ISUP SEMNIFICATIVE CLINIC.....	65
4. DISCUȚII	79

5. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	106
BIBLIOGRAFIE	113
ANEXE	Error! Bookmark not defined.

1. Introducere

Secția de Terapie Intensivă (ATI) și perioada perioperatorie reprezintă două dintre cele mai costisitoare, riscante și decisive momente ale parcursului contemporan al pacientului. Pacienții critici chirurgicali concentrează fragilitate fiziologică, complexitate terapeutică și o densitate de decizii cu miză înaltă pe oră de îngrijire fără egal în restul spitalului, astfel încât chiar și mici inexactități în estimarea riscului, în intervalul diagnostic sau în alegerea antibioterapiei se traduc în diferențe disproporționate de mari în morbiditate, mortalitate, durata spitalizării și costurile îngrijirilor.

Trei curente convergente au remodelat în ultimul deceniu medicina perioperatorie și terapia intensivă: (i) trecerea de la ghidarea la nivel de populație către un management individualizat, stratificat pe risc — esența medicinei perioperatorii de precizie; (ii) emergența învățării automate (ML) ca instrument practic pentru integrarea datelor clinice, de laborator și imagistice heterogene în predicții interpretabile ale complicațiilor postoperatorii; și (iii) confruntarea urgentă cu patogenii nozocomiali multirezistenți (MDR) din ATI, care a erodat strategiile antibiotice empirice convenționale și a transformat diagnosticul molecular rapid și stewardship-ul antimicrobian în componente inseparabile ale terapiei intensive moderne.

1.1 Tematica de cercetare

Această teză de doctorat integrează trei studii observaționale retrospective efectuate pe cohorte de pacienți adulți tratați la Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu" din Timișoara (SCJUPBT) între 2019 și 2025:

- **Studiul I — Sindromul de „os flămând” (HBS).** Stratificarea preoperatorie a riscului de HBS după paratiroidectomie (PTX) pentru hiperparatiroidism secundar (HPTS) refractar la terapia medicamentoasă, utilizând o arhitectură interpretabilă de ML și un scor de risc la patul bolnavului derivat din analiza SHAP.
- **Studiul II — Diagnostic molecular rapid.** Randamentul diagnostic și profilul de rezistență al panelului molecular sindromic UNYVERO HPN în pneumonia nozocomială suspectată, raportate la datele ECDC.
- **Studiul III — Predicția upgradării ISUP semnificative clinic în cancerul de prostată.** Predicția preoperatorie a upgradării semnificative clinic a grupului de grad ISUP (biopsie GG ≤ 2 → prostatectomie radicală GG ≥ 3) utilizând variabile clinice, mpMRI și de biopsie disponibile de rutină, cu o

comparare head-to-head a unui model logistic parsimonios față de mai mulți clasificatori ML.

1.2 Justificare

Studiile I și III sunt împerecheate conceptual: ambele abordează aceeași problemă metodologică în două populații chirurgicale diferite — cum poate fi tradusă informația preoperatorie disponibilă de rutină într-o estimare interpretabilă și individualizată a riscului unei complicații cu impact înalt. În fiecare caz, o comparare head-to-head explicită a unui model statistic parsimonios față de un panel de clasificatori ML, efectuată în condiții de raport scăzut evenimente-pe-variabilă (EPV) și raportată conform standardelor contemporane pentru modele predictive (TRIPOD, TRIPOD+AI), conduce la aceeași lecție: interpretabilitatea și calibrarea modelului contează cel puțin la fel de mult ca discriminarea, iar complexitatea algoritmică suplimentară nu se traduce automat în câștig clinic. Studiul II constituie componenta diagnostică din ATI a tezei, caracterizând fluxul molecular rapid prin care este detectată și abordată povara locală a infecțiilor MDR cu Gram-negativi.

2. Context și semnificație

2.1. Medicina perioperatorie de precizie și predicția clinică

Medicina perioperatorie de precizie reformulează parcursul chirurgical, transformându-l dintr-un protocol standardizat aplicat populațiilor într-o traiectorie individualizată modelată de profiluri de risc specifice pacientului. **Algoritmii ML supervizați** — Random Forest, gradient boosting, support vector machines, regresie regularizată și rețele neuronale — relaxează presupunerile restrictive de liniaritate și aditivitate ale regresiei logistice convenționale și pot capta curbe doză-răspuns neliniare și interacțiuni între variabile. Sunt însă vulnerabili la supraînvățare în cohortele mici, iar rezultatele neinterpretabile sunt slab adaptate utilizării la patul bolnavului. **Analiza SHAP (SHapley Additive exPlanations)** acoperă această lacună prin cuantificarea contribuției fiecărei variabile la predicțiile individuale. Standardele de raportare (TRIPOD, TRIPOD+AI, STROBE) asigură transparența metodologică în privința rapoartelor evenimente-pe-variabilă (EPV), a dezechilibrului de clasă și a calibrării.

2.2. Sindromul de „os flămând” după paratiroidectomie

Tulburarea mineral-osoasă din boala cronică de rinichi (CKD-MBD) determină o elevație susținută a PTH care produce un tipar mixt de resorbție mediată osteoclastic și formare osoasă condusă osteoblastic. Când terapia medicamentoasă (chelatori de fosfat, calcitriol, calcimimetice) eșuează, paratiroidectomia — subtotală (SPTX) sau totală (TPTX) — devine opțiunea definitivă. Retragerea bruscă postoperatorie a PTH suprimă resorbția osteoclastică în timp ce formarea osoasă continuă, producând un flux net de calciu către os care se manifestă clinic ca **HBS**: hipocalcemie persistentă (calciu corectat $<8,0$ mg/dL mai mult de patru zile), hipofosfatemie și fosfatază alcalină (ALP) crescută. HBS apare la 25–60% din cohortele post-PTX și poate precipita

convulsii, aritmii și prelungirea șederii în ATI. **ALP, PTH, calciul bazal și vechimea în dializă** se clasează constant printre cei mai informativi predictorii.

2.3. Infecțiile nozocomiale MDR și diagnosticul molecular rapid

Rezistența antimicrobiană este o urgență globală, cu un număr estimat de 4,95 milioane de decese asociate AMR bacteriene în 2019. Patogenii **ESKAPE** — în special *K. pneumoniae*, *A. baumannii* și *P. aeruginosa* — determină majoritatea infecțiilor asociate îngrijirilor medicale din ATI. În România, supravegherea ECDC semnalează constant una dintre **cele mai mari poveri de rezistență la carbapeneme** din UE/SEE, cu *A. baumannii* rezistent la carbapeneme (CRAB) deosebit de dominant. Cultura convențională necesită 48–72 de ore, întârziere care amplifică terapia empirică inadecvată. Platformele sindromice bazate pe PCR — **GeneXpert (Carba-R)**, **UNYVERO** și **BioFire FilmArray** — comprimă acest interval la câteva ore; panelul UNYVERO HPN detectează 21 de patogeni bacterieni/fungici și 20 de markeri de rezistență în 4–5 h.

2.4. Cancerul de prostată: migrația gradului ISUP și stratificarea preoperatorie a riscului

Cancerul de prostată (PCa) este una dintre cele mai frecvent diagnosticate malignități la bărbați la nivel mondial. După testarea PSA și tușeul rectal, diagnosticul este confirmat histologic prin biopsie ghidată TRUS și gradată conform **sistemului în cinci trepte al grupurilor de grad ISUP (GG)**. Deoarece GG-ul de la biopsie ghidează aproape toate deciziile ulterioare — de la eligibilitatea pentru supraveghere activă până la extinderea intervenției chirurgicale — acuratețea sa este de importanță clinică centrală. În seriile contemporane, doar 40–60% dintre pacienți prezintă gradare concordantă între biopsie și **prostatectomie radicală (RP)**, iar 25–40% sunt upgradați la chirurgie, cu consecințe prognostice clare. mpMRI pre-biopsie **multiparametric (mpMRI)** cu eșantionare combinată sistematică și țintită a redus, dar nu a abolit această problemă: aproximativ 30% dintre pacienți rămân upgradați la RP. Predictorii preoperatorii consacrați includ **densitatea PSA (PSAD)** și **metricile încărcăturii tumorale la biopsie** (raportul carotelor pozitive, implicarea tumorală maximă per carotă), în timp ce mai mulți algoritmi ML au fost explorați — adesea cu interpretabilitate limitată sau validare externă limitată. Persistența upgradării semnificative clinic în era mpMRI motivează dezvoltarea unor modele preoperatorii interpretabile pentru subgrupul biopsie GG 1–2, la care clasificarea greșită modifică cel mai direct managementul.

3. Obiective științifice

Studiul I — HBS: caracterizarea a 90 de pacienți dializați supuși PTX pentru HPTS refractar la terapia medicamentoasă (2019–2023); compararea a opt clasificatori ML cu regresia logistică sub validări încrucișate repetate; aplicarea analizei SHAP pentru cuantificarea importanței variabilelor și a efectelor neliniare/de interacțiune; derivarea unui scor de risc pragmatic, cu valori întregi, la patul bolnavului.

Studiul II — Diagnostic molecular rapid: sinteza dovezilor internaționale privind platformele bazate pe PCR; cuantificarea, în 229 de probe consecutive de tract respirator inferior procesate cu panelul UNYVERO HPN (iunie 2022 – septembrie 2024), a distribuției locale a patogenilor și a prevalenței rezistenței la carbapeneme la *A. baumannii*; contextualizarea față de datele ECDC și formularea unei arhitecturi diagnostic-terapeutice integrate.

Studiul III — Predicția upgradării ISUP semnificative clinic în PCa: caracterizarea a 96 de pacienți consecutivi cu PCa care au fost supuși mpMRI pre-biopsie, biopsiei TRUS sistematice ± țintite MRI și RP retropubice deschise la SCJUPBT (ianuarie 2023 – decembrie 2025); cuantificarea migrației gradului ISUP între biopsie și RP; identificarea predictorilor preoperatori ai upgradării semnificative clinic (CSU, biopsie GG $\leq 2 \rightarrow$ RP GG ≥ 3) în subgrupul restrâns biopsie GG 1–2 ($n = 64$) prin analiză univariabilă Firth-penalizată și selecție multivariabilă ghidată prin LASSO; compararea unui model logistic parsimonios fixat cu opt clasificatori ML pe dimensiunile discriminării, calibrării, analizei curbei de decizie și interpretabilității bazate pe SHAP.

4. Material și metodă

Toate studiile au fost efectuate la SCJUPBT, aprobate de Comisia de Etică a Cercetării a instituției (aviz nr. 39/21.01.2016rev20.04.2026), cu respectarea Declarației de la Helsinki.

4.1. Populații de studiu

Studiul I — 90 de pacienți adulți cu boală renală cronică în stadiu terminal, în tratament substitutiv renal cronic, cu HPTS confirmat biochimic (iPTH >800 pg/mL cu hipercalcemie/hiperfosfatemie) refractar la terapia medicamentoasă maximală, care au fost supuși SPTX sau TPTX (ianuarie 2019 – decembrie 2023). **Studiul II** — 229 de probe consecutive de tract respirator inferior (aspirat traheal sau lavaj bronșoalveolar) procesate cu panelul UNYVERO HPN la pacienți cu pneumonie nozocomială suspectată (iunie 2022 – septembrie 2024). **Studiul III** — 96 de pacienți adulți consecutivi cu PCa confirmat histologic care au fost supuși mpMRI pre-biopsie, biopsiei TRUS sistematice ± țintite MRI și RP retropubice deschise la SCJUPBT (ianuarie 2023 – decembrie 2025); modelarea predictivă a fost restrânsă a priori la subgrupul biopsie ISUP GG 1–2 ($n = 64$), la care clasificarea greșită afectează cel mai direct alegerea între supraveghere activă și tratament definitiv.

4.2. Proceduri și definiții

Studiul I: Variabilele preoperatorii au inclus datele demografice, vechimea în dializă, creatinina serică, calciul corectat cu albumina, PTH intact și ALP total; caracteristicile clinice au cuprins severitatea durerii osoase pe Scala Vizual Analogă, boala osoasă radiologică și numărul de glande mărite. **HBS** a fost definit ca un calciu seric corectat $<8,0$ mg/dL persistent >4 zile postoperator în pofida calciului oral și a calcitriolului, însoțit de hipofosfatemie și/sau ALP crescut.

Studiul II: Panelul UNYVERO HPN (Curetis GmbH) a detectat 21 de patogeni și 20 de markeri de rezistență per probă (timp de execuție 4–5 h). Rezistența la carbapeneme la *A. baumannii* a fost definită prin **detectia combinată a genelor OXA-23-like sau OXA-40-like și non-susceptibilitatea fenotipică**, evitând capcanele unei definiții pur moleculare sau pur fenotipice.

Studiul III: Variabilele preoperatorii au inclus vârsta, PSA pre-biopsie, volumul prostatic, PSAD calculată, rezultatele tușeului rectal (DRE), caracteristicile mpMRI (scorul PI-RADS al leziunii index, numărul de leziuni, lateralitatea, diametrul maxim, suspiciune MRI de ECE/SVI/adenopatie) și metricele încărcăturii tumorale la biopsie (raportul carotelor pozitive, implicarea tumorală maximă per carotă, invazia perineurală, histologia variantă). Toți pacienții au fost supuși mpMRI pre-biopsie (1,5T sau 3T) interpretată conform PI-RADS v2.1, biopsiei TRUS sistematice cu 12 carote cu carote țintite MRI prin fuziune cognitivă pentru orice leziune PI-RADS ≥ 3 , și RP retropubice deschise cu secționare whole-mount. Endpoint-ul primar a fost **upgradarea semnificativă clinic (CSU)**, definită ca biopsie ISUP GG $\leq 2 \rightarrow$ RP GG ≥ 3 .

4.3. Arhitectura de învățare automată și analiza statistică

Studiul I a comparat opt clasificatori supervizați — Random Forest, L1-Logistic (LASSO), SVM-RBF, L2-Logistic, XGBoost, Gradient Boosting, perceptron multistrat și k-nearest neighbors — pe 25 de variabile de intrare (19 brute plus 6 inginerite, inclusiv termenii de interacțiune ALP $\times$ PTH și PTH $\times$ TPTX), sub validare încrucișată stratificată în 5 fold-uri $\times$ 10 repetări (50 de fold-uri de evaluare). Hiperparametrii au fost prespecificați și nu au fost optimizați prin nested-tuning, având în vedere raportul EPV scăzut, raportat în mod deliberat (1,6). Analiza SHAP (cu XGBoost ca model de bază) și importanța prin permutare au cuantificat contribuția variabilelor; graficele de dependență parțială au caracterizat forma curbei doză-răspuns. Raportarea a urmat **TRIPOD+AI**.

Studiul III a utilizat selecție de variabile penalizată LASSO urmată de **regresie logistică Firth-penalizată** pentru construirea unui model de referință fixat pe cohorta restrânsă ($n = 64$). Aceiași opt clasificatori ML ca în Studiul I au fost antrenați în condiții identice de validare încrucișată și comparați cu modelul fixat prin discriminare (AUC, F1, scor Brier), calibrare (intercept, pantă), analiza curbei de decizie (beneficiu net), sensibilitatea pragului (0,10–0,50) și interpretabilitate bazată pe SHAP. Evaluarea stabilității prin bootstrap (500 de reeșantionări) a cuantificat robustețea selecției de variabile. Multicolinearitatea a fost evaluată prin factorul de inflație a varianței (VIF). Raportarea a urmat STROBE și **TRIPOD+AI**.

Variabilele continue au fost rezumate ca medie $\pm$ DS sau mediană (IQR) după evaluarea normalității și comparate cu test t/Mann–Whitney; cele categoriale cu chi-pătrat/test exact Fisher. Bilateral, **$p < 0,05$** a definit semnificația. Analizele au folosit IBM SPSS Statistics v25 și Python 3.12 (pandas, NumPy, SciPy, scikit-learn). Studiul II a urmat STROBE.

5. Rezultate

5.1. Studiul I — ML interpretabil pentru predicția HBS

Nouăzeci de pacienți (vârstă medie $53,4 \pm 11,7$ ani, 61,1% bărbați, vechime mediană în dializă 8,0 ani) au fost supuși PTX; SPTX la 54,4%, TPTX la 45,6%. **HBS a apărut la 41 de pacienți (45,6%)**, reintervenție la 15,6%, sângerare la 5,6%. Pacienții cu HBS au avut ALP preoperator semnificativ mai mare ($343,8 \pm 73,8$ vs. $191,6 \pm 58,7$ U/L, $p < 0,001$), creatinină bazală mai mare ($10,2$ vs. $9,4$ mg/dL, $p = 0,006$) și durere osoasă mai severă (VAS 7–10 la 34,1% vs. 10,2%, $p = 0,009$). TPTX a tins către HBS mai frecvent (56,1% vs. 36,7%, $p = 0,089$), dar către o reintervenție mai redusă (7,3% vs. 22,4%, $p = 0,078$); HBS și reintervenția au fost necorelate ($r = 0,04$), confirmând mecanisme distincte.

Regresia logistică multivariabilă a identificat **ALP ca predictor dominant** (OR 70,0 per 100 U/L, IC 95% 7,9–616,6, $p < 0,001$). Stratificarea a evidențiat o relație doză-răspuns neliniară abruptă: 0% HBS sub 150 U/L, ~9% la 150–250 U/L, ~57% la 250–300 U/L și **100% peste 300 U/L** (26/26 pacienți, tipar de separare completă).

Sub validare încrucișată 5-fold $\times$ 10 repetări, **Random Forest** a atins $AUC = 0,935 \pm 0,060$ — cea mai bună discriminare dintre cei opt clasificatori — urmat îndeaproape de L1-Logistic ($0,931 \pm 0,048$), SVM-RBF ($0,930 \pm 0,068$) și L2-Logistic ($0,920 \pm 0,060$). La pragul Youden, Random Forest a oferit 85,4% sensibilitate, 95,9% specificitate, 94,6% VPP și 91,1% acuratețe. Remarcabil, **regresia logistică univariabilă doar cu ALP a atins AUC 0,958**, depășind toate modelele multi-variabile — cele 24 de variabile suplimentare au adăugat mai mult zgomot decât semnal la acest raport EPV.

Analiza SHAP a confirmat dominanța ALP ($|SHAP|$ mediu = 3,37, de ~6,5 ori mai mare decât a doua variabilă clasată). Graficele de dependență parțială au evidențiat o **relație ALP–HBS de formă sigmoidă** cu o zonă critică de inflexiune între 250 și 350 U/L. O interacțiune nouă derivată prin SHAP a arătat că **TPTX amplifică riscul mediat de ALP la valori ALP mai joase** — un efect necaracterizat anterior, cu implicații directe pentru planificarea chirurgicală. Un scor compozit pragmatic de risc la patul bolnavului (interval 0–9, AUC 0,883), construit din cinci variabile disponibile de rutină (categoria ALP, durere osoasă severă, TPTX, PTH, creatinină), a tradus aceste constatări într-un instrument imediat utilizabil.

5.2. Studiul II — Diagnostic molecular rapid și povara locală MDR

Din 229 de probe consecutive de tract respirator inferior procesate cu panelul UNYVERO HPN, **163 (71,2%)** au evidențiat cel puțin o țintă a panelului — depășind substanțial randamentul culturilor convenționale. Distribuția patogenilor a fost dominată de organisme Gram-negative: **A. baumannii complex (20,4%)**, *P. aeruginosa* (18,4%) și *K. pneumoniae* (16,7%), însumând 55,5% din toate detecțiile. Printre izolatele de *A. baumannii*, **45% au demonstrat rezistență la carbapeneme**, confirmată prin detecția combinată a genelor OXA-23-like / OXA-40-like și non-susceptibilitatea fenotipică — plasând SCJUPBT în treapta cu povara cea mai ridicată din UE/SEE conform ECDC EARS-Net/HAI-Net.

A fost dezvoltat un cadru integrat care mapează determinanții de rezistență detectați prin UNYVERO pe opțiunile terapeutice specifice fiecărui

agent: KPC-CRE → ceftazidim–avibactam / meropenem–vaborbactam / imipenem–relebactam / cefiderocol (susceptibilitate așteptată 85–100%); OXA-48 CRE → ceftazidim–avibactam sau cefiderocol (90–100%); producători de MBL → aztreonam–avibactam sau cefiderocol (85–95%); CRAB → eravacilină, cefiderocol sau combinații cu sulbactam (70–95%). Local dominant, **fenotipul CRAB mediat OXA** centrează algoritmul terapeutic pe cefiderocol, eravacilină și regimuri pe bază de sulbactam, mai degrabă decât pe combinațiile noi β -lactam/inhibitor de β -lactamază a căror utilitate principală este împotriva CRE.

5.3. Studiul III — Încărcătura tumorală la biopsie vs. ML pentru predicția CSU

Nouăzeci și șase de pacienți cu PCa (vârstă medie $66,6 \pm 6,3$ ani, interval 47–79) au fost supuși mpMRI pre-biopsie, biopsiei TRUS sistematice $\pm$ țintite MRI și RP retropubice deschise între ianuarie 2023 și decembrie 2025. PSA mediană pre-biopsie a fost 9,0 ng/mL (IQR 6,3–13,8), PSAD mediană 0,23 ng/mL² (IQR 0,16–0,34); DRE a fost suspect la 80,2%. Distribuția PI-RADS a leziunii index: 5 la 35,4%, 4 la 38,5%, 3 la 21,9%, 2 la 4,2%. Distribuția ISUP GG la biopsie: GG1 la 16,7%, GG2 la 50,0%, GG3 la 19,8%, GG4 la 9,4%, GG5 la 4,2%.

Migrația gradului între biopsie și RP a fost frecventă: 53 de pacienți (55,2%) au prezentat gradare concordantă, în timp ce 43 (44,8%) au prezentat migrație — **upgradare la 32 (33,3%)** și **downgradare la 11 (11,5%)**. Esențial, **12 pacienți (12,5%) au depășit limita biopsie ISUP $\leq 2 \rightarrow$ RP ISUP ≥ 3 care definește managementul** și care reprezintă endpoint-ul primar. Migrația a depins puternic de gradul de bază: 93,8% dintre pacienții cu biopsie GG1 au fost upgradați la RP, în timp ce biopsia GG2 a prezentat cea mai mare concordanță (79,2%). Tumorile upgradați au prezentat tendința spre rate mai mari de extensie extracapsulară ($\geq$ pT3 la 62,5% vs. 28,8%) și margini chirurgicale pozitive.

În cohorta restrânsă pre-specificată (biopsie GG 1–2, $n = 64$), **CSU a apărut la 10/64 pacienți (15,6%)**. Regresia univariabilă Firth-penalizată a identificat cele trei metrice ale încărcăturii tumorale la biopsie drept cei mai puternici predictorii — **carote de biopsie pozitive** (OR 1,50 per carotă, $p = 0,007$), **raportul carotelor pozitive** (OR 1,55 per 10%, $p = 0,004$) și implicarea tumorală maximă per carotă (OR 1,33 per 10%, $p = 0,023$) — împreună cu instrumentele compozite de risc (D'Amico, CPG, CAPRA). **PSAD** a prezentat o asociere pozitivă consistentă sub limita semnificației convenționale (OR 1,39 per 0,1 ng/mL², $p = 0,074$). Niciuna dintre variabilele categoriale derivate din mpMRI (PI-RADS, diametrul leziunii, multiplicitatea, lateralitatea, ECE/SVI/adenopatie suspectate) nu a atins semnificația.

Selecția penalizată LASSO în cadrul setului de variabile predefinit a reținut două variabile — raportul carotelor pozitive și PSAD — refit prin regresie logistică Firth-penalizată. În modelul fixat, **raportul carotelor pozitive a fost singurul predictor independent** (OR ajustat 1,54 per creștere de 10%, IC 95% 1,10–2,17, $p = 0,0125$), în timp ce PSAD a păstrat o asociere pozitivă, dar nesemnificativă (OR ajustat 1,22, $p = 0,377$). AUC aparent a fost 0,791; AUC mediu corectat prin bootstrap a fost 0,782 (95% PI 0,684–0,811) cu pantă de

calibrare 1,07. Analiza stabilității prin bootstrap (500 reeșantionări) a confirmat raportul carotelor pozitive ca cel mai frecvent selectat predictor (77,8%), urmat de PSAD (61,6%).

Esențial, modelul logistic fixat cu două variabile a depășit fiecare clasificator ML la discriminarea validată încrucișat: logistica fixată AUC $0,756 \pm 0,010$, urmată la distanță de L2-logistica cu set complet ($0,687 \pm 0,037$), XGBoost ($0,667 \pm 0,041$), random forest ($0,661 \pm 0,035$), ElasticNet ($0,631$), gradient boosting ($0,616$), perceptron multistrat ($0,585$) și SVM-RBF ($0,381$). Modelul fixat a oferit și cea mai bună calibrare (pantă $0,732$) și cel mai înalt beneficiu net pe curba de decizie în intervalul de praguri relevante clinic. Analiza pragurilor a confirmat flexibilitatea operațională: la pragul $0,30$, sensibilitate 50% , specificitate 89% , acuratețe 83% ; pragurile mai mici ($0,10$ – $0,15$) au atins 80% sensibilitate cu VPN $\geq 0,94$ cu costul semnalizării a 27 – 28 de pacienți. **Analiza SHAP** a modelului fixat a confirmat raportul carotelor pozitive ca predictor dominant cu un efect aproape liniar și monoton, în timp ce PSAD a prezentat o relație neliniară de tip prag; cele două variabile au acționat în esență aditiv. **Mesaj integrat:** în această cohortă informată prin mpMRI, boala ocultă de grad superior a fost anticipată cel mai fiabil și cel mai transparent printr-un model parsimonios construit pe metrici ale încărcăturii tumorale la biopsie — raportul EPV foarte scăzut ($1:1$) explică de ce clasificatorii ML complecși nu au depășit o regresie logistică cu două variabile bine calibrată.

6. Discuții

6.1. PREDICȚIA HBS și fiziopatologia

AUC Random Forest de $0,935$ reprezintă un progres semnificativ față de instrumentele existente (Amjad: AUC $0,603$; Wang: $0,86$; Gao: $0,943$; Chai XGBoost: $0,878$). Cvasi-echivalența celor mai buni patru clasificatori — atât liniari, cât și neliniari — și superioritatea modelului univariabil cu ALP față de alternativele multi-variabile indică faptul că, odată ce ALP este inclus, alegerea algoritmului contează mai puțin decât alegerea variabilei. Dominanța covârșitoare a ALP are o bază fiziopatologică clară: elevația PTH susținută în HPTS determină resorbție osteoclastică și proliferație osteoblastică cuplate, iar ALP total indexează volumul de osteoid nemineralizat și capacitatea scheletului de a sechestra calciul odată ce resorbția condusă de PTH încetează. Curba PDP sigmoidă, cu zona de inflexiune între 250 și 350 U/L, reconciliază plauzibil pragurile aparent discrepante ale ALP din literatură (150 – 420 U/L) ca puncte diferite de-a lungul aceleiași relații doză-răspuns continue. Noua interacțiune TPTX $\times$ ALP sugerează că pacienții cu valori ALP intermediare supuși TPTX pot necesita o suplimentare profilactică de calciu mai agresivă decât ar sugera ALP singur.

6.2. Epidemiologia locală MDR și integrarea diagnostică

Prevalența A. baumannii de $20,4\%$ și rata de rezistență la carbapeneme de 45% plasează SCJUPBT direct în treapta cu povara cea mai mare din UE/SEE. Raritatea relativă a CRE și dominanța CRAB mediat OXA implică faptul că strategiile empirice trebuie să anticipeze o pneumonie dominată de CRAB,

mai degrabă decât infecții cu Enterobacterales mediate KPC sau NDM; în lumina ghidurilor IDSA și ESCMID, aceasta centrează arsenalul terapeutic pe cefiderocol, eravaciclină și combinații pe bază de sulbactam. Rata de pozitivitate UNYVERO de 71,2% susține rolul său de diagnostic de primă linie, cu rezerva explicită că concordanța genă-fenotip trebuie validată încrucișat cu testarea standard a susceptibilității.

6.3. UPGRADAREA ISUP: încărcătura tumorală vs. învățarea automată

Faptul că raportul carotelor pozitive a fost singurul predictor independent al CSU — fiecare creștere de 10% crescând șansele de upgradare cu 54% — este coerent biologic și concordant cu literatura contemporană, în care procentul crescut de implicare a carotelor de biopsie este identificat în mod repetat printre cei mai puternici factori de risc preoperatori pentru upgradarea gradului Gleason. O implicare histologică mai mare reflectă plauzibil o boală mai extinsă și o probabilitate mai mare ca focarul de cel mai înalt grad să fi fost eșantionat sau, dimpotrivă, ca un focar agresiv neeșantionat să coexiste cu o boală extinsă de grad mai scăzut. PSAD s-a comportat conform așteptărilor, cu forma caracteristică de tip prag dincolo de 0,15–0,25 ng/mL², dar nu a păstrat semnificația independentă după ajustarea pentru încărcătura tumorală.

Cel mai instructiv rezultat metodologic al Studiului III este că regresia logistică fixată cu două variabile a atins o discriminare validată încrucișat mai mare (AUC 0,756) și o calibrare mai bună decât fiecare clasificator ML testat. Aceasta nu reprezintă o dovadă că metodele neliniare sunt inerent inferioare; este consecința așteptată a unui raport EPV extrem de scăzut. Cu doar 10 evenimente CSU împotriva a până la 10 variabile candidate, algoritmi flexibili nu au avut puterea statistică pentru a estima granițele de decizie complexe pe care sunt proiectați să le capteze, ci au modelat zgomot și au degradat calibrarea. Această constatare se aliniază cu literatura mai amplă de modelare prognostică, care nu a găsit un beneficiu consistent de performanță al ML față de regresia logistică pentru predicția clinică, și ecouează observația paralelă din Studiul I, unde regresia logistică univariabilă bazată pe ALP a egalat sau a depășit fiecare clasificator multi-variabil. Lecția comună — că în cohortele chirurgicale moderate ca dimensiune, cu evenimente puține, un model transparent și bine calibrat este mai demn de încredere decât unul flexibil și opac — este centrală pentru argumentul metodologic al acestei teze.

Faptul că niciuna dintre variabilele categoriale derivate din mpMRI nu și-a păstrat valoarea predictivă independentă nu trebuie citit ca dovadă că imagistica este neinformativă pentru upgradare. Mai degrabă, reflectă limitele fluxului imagistic specific — câmp magnetic mixt 1,5T/3T fără armonizare, țintirea prin fuziune cognitivă, variabilitatea inter-reader PI-RADS — și ale descriptorilor categoriali. Studiile care utilizează protocoale 3T standardizate, fuziune asistată software sau in-bore și caracteristici radiomice cantitative pot recupera o contribuție imagistică independentă.

6.4. Teme transversale

Patru teme integrative se conturează. În primul rând, **infrastructura datelor este o condiție prealabilă pentru precizie**: modelele predictive din Studiile I și III au fost fezabile doar pentru că registre menținute prospectiv au captat variabilele preoperatorii necesare, iar epidemiologia descriptivă a Studiului II a depins de integrarea rezultatelor moleculare UNYVERO cu fluxul microbiologic din ATI. În al doilea rând, **interpretabilitatea este o virtute clinică**: atât în Studiul I, cât și în Studiul III, principalul câștig metodologic față de regresia convențională nu a fost o creștere a AUC, ci caracterizarea formei curbei doză-răspuns și identificarea predictorilor dominanți pe care clinicienii îi pot utiliza. În al treilea rând, **parsimonia bate complexitatea sub EPV scăzut**: în două studii predictive independente, modelele mai simple construite pe semnalul biologic dominant (ALP univariabil în Studiul I; raportul carotelor pozitive + PSAD în Studiul III) au depășit alternativele ML multi-variabile — o lecție reproductibilă privind limitele flexibilității algoritmice în cohorte monocentrice de dimensiune moderată. În al patrulea rând, **intervalul diagnosticoterapeutic este el însuși un determinant modificabil al evoluției**: valoarea diagnosticului molecular rapid se realizează numai atunci când rezultatele sale sunt valorificate prompt, la fel cum valoarea scorurilor de risc interpretabile este maximă atunci când reorganizează deciziile preoperatorii în direcția corectă.

7. Concluzii și contribuții personale

7.1. Concluzii specifice

Studiul I: La 90 de pacienți dializați supuși PTX pentru HPTS refractar la terapia medicamentoasă, o arhitectură ML interpretabilă a atins AUC 0,935 pentru predicția preoperatorie a HBS, depășind toate instrumentele multivariabile publicate anterior. ALP a fost covârșitor dominant; un model univariabil bazat doar pe ALP a atins AUC validat încrucișat 0,958. Curba doză-răspuns sigmoidă ALP–HBS a identificat o zonă critică de inflexiune între 250 și 350 U/L. O nouă interacțiune TPTX × ALP a cuantificat amplificarea riscului mediat de ALP prin chirurgia de rezecție-completă. Un scor pragmatic de risc 0–9 la patul bolnavului (AUC 0,883) traduce aceste constatări într-un instrument ce necesită doar cinci variabile preoperatorii disponibile de rutină.

Studiul II: Panelul UNYVERO HPN a identificat cel puțin un patogen-țintă în 71,2% din 229 de probe consecutive. *A. baumannii* complex a fost cel mai frecvent detectat patogen (20,4%), cu 45% rezistență la carbapeneme — concordant cu poziția României în treapta cu cea mai mare povară din UE/SEE. Arhitectura diagnosticoterapeutică integrată operaționalizează identificarea moleculară rapidă în 4–5 h pentru a permite terapia țintită timpurie, deescaladarea condusă de stewardship și conservarea antimicrobienei noi pentru infecțiile MDR documentate.

Studiul III: În 96 de pacienți consecutivi cu PCa supuși mpMRI pre-biopsie, biopsiei și RP, migrația semnificativă clinic a gradului a rămas frecventă în pofida fluxului informat prin imagistică: 33,3% upgradare la RP și 12,5% care au depășit limita biopsie ISUP ≤ 2 → RP ISUP ≥ 3 care definește managementul. În subgrupul relevant decizional biopsie GG 1–2 (n = 64, 10 evenimente CSU),

raportul carotelor pozitive a fost singurul predictor independent al CSU (OR ajustat 1,54 per creștere de 10%, $p = 0,0125$), cu PSAD adăugând un semnal pozitiv consistent dar non-independent. Un model logistic fixat cu două variabile a depășit fiecare clasificator ML (random forest, gradient boosting, XGBoost, SVM, perceptron multistrat) la discriminarea validată încrucișat (AUC 0,756), calibrare și beneficiu clinic net — atribuibil raportului EPV foarte scăzut. Boala ocultă de grad superior este anticipată cel mai fiabil și cel mai transparent printr-un model parsimonios construit pe metrice ale încărcăturii tumorale la biopsie.

7.2. Contribuții personale

Contribuții științifice originale: (a) Prima arhitectură ML interpretabilă dedicată predicției HBS într-o cohortă europeană de dializă, complementară cohortelor chinezești anterioare; (b) Caracterizarea originală a relației doză-răspuns ALP–HBS în formă sigmoidă, rafinând pragul binar convențional de 300 U/L; (c) Descrierea cantitativă originală a amplificării mediate de TPTX a riscului HBS dependent de ALP; (d) Prima serie descriptivă locală a utilizării UNYVERO HPN într-o ATI din vestul României (229 de probe, 2022–2024), documentând fenotipul dominat de CRAB; (e) Compararea head-to-head a unui model parsimonios față de ML pentru predicția upgradării ISUP într-o cohortă românească de RP informată prin mpMRI, demonstrând că un model logistic fixat cu două variabile depășește random forest, gradient boosting, XGBoost, SVM și un perceptron multistrat; (f) Identificarea încărcăturii tumorale la biopsie (raportul carotelor pozitive) ca predictor independent dominant al CSU ISUP (OR ajustat 1,54 per creștere de 10%), stabil sub reeșantionare bootstrap — cu implicații practice pentru consilierea privind supravegherea activă și testarea de confirmare.

Contribuții metodologice: (i) Gestionarea riguroasă a rapoartelor scăzute evenimente-pe-variabilă în două studii predictive (EPV $\approx 1,6$ în Studiul I; EPV $\approx 1,0$ în Studiul III), cu raportare explicită, prezentarea performanței modelului parsimonios alături de modelele multi-variabile și încadrarea prudentă a constatărilor privind importanța variabilelor ca generatoare de ipoteze; (ii) Integrarea standardelor de raportare TRIPOD/TRIPOD+AI (Studiile I și III) și STROBE (Studiile II și III), inclusiv selecția variabilelor ghidată LASSO, estimarea Firth-penalizată și evaluarea stabilității prin bootstrap cu 500 reeșantionări; (iii) Definiția molecular-fenotipică combinată a rezistenței la carbapeneme în Studiul II (genele OXA-23-like/OXA-40-like plus non-susceptibilitatea fenotipică).

Contribuții clinico-translaționale: (1) Scor de risc HBS la patul bolnavului (0–9) imediat utilizabil în fluxul preoperator, fără suport computațional; (2) Algoritm empiric de terapie local care aliniază determinanții detectați prin UNYVERO cu opțiunile de antimicrobiene noi, adaptat fenotipului dominat de CRAB de la SCJUPBT; (3) Model de suport decizional preoperator pentru upgradarea ISUP semnificativă clinic: modelul fixat raportul carotelor pozitive + PSAD, împreună cu analiza pragurilor, oferă un adjuvant preoperator interpretabil pentru cuantificarea probabilității de boală ocultă $GG \geq 3$ — informând consilierea privind supravegherea activă, decizia de a urmări biopsia

de confirmare sau testarea genomică, și extinderea limfadenectomiei pelvine;
(4) **Cadru integrat de medicină perioperatorie de precizie adaptat contextului terțiar românesc** — combinând predicția individualizată interpretabilă a riscului în două populații chirurgicale (endocrino-chirurgicală și urologico-oncologică) cu diagnosticul molecular rapid și stewardship-ul antimicrobian în ATI, cu demonstrarea recurentă că modelele transparente și parsimonioase sunt preferabile celor opace și complexe sub constrângerile de date tipice practicii mono-centrice. Acest cadru integrat este cea mai importantă contribuție a tezei.

8. Implicații și direcții de cercetare viitoare

➤ **Predicția HBS.** Validarea externă a scorului de risc 0–9 în cohorte multicentrice, diverse etnic, este prioritatea cea mai imediată, ideal combinată cu markeri specializați de turnover osos (ALP osos-specific, osteocalcină, P1NP, CTX) și cinetica intraoperatorie a PTH. Noua interacțiune $TPTX \times ALP$ merită testată prospectiv și poate informa direct alegerea chirurgicală între paratiroidectomia subtotală și totală la pacienții cu valori ALP intermediare.

➤ **Diagnostic molecular rapid.** Legarea la nivel de pacient a rezultatelor UNYVERO de evoluția clinică (timp până la terapia adecvată, durata șederii, mortalitate) într-un design controlat înainte–după ar permite evaluarea cantitativă a impactului clinic al utilizării diagnosticului molecular rapid. Integrarea cu instrumentele electronice de suport decizional pentru prescripție reprezintă un pas natural ulterior.

➤ **Predicția upgradării ISUP.** Validarea externă a modelului fixat raportul carotelor pozitive + PSAD în cohorte independente, multi-instituționale, este prioritatea înainte de adoptarea clinică, ideal augmentată prin imagistică 3T standardizată cu fuziune software sau in-bore, caracteristici radiomice cantitative și clasificatori genomici bazate pe țesut (de ex. Decipher). Extinderea la downgradare și la populațiile cu biopsie GG3, împreună cu evaluarea prospectivă a faptului că acționarea pe predictorii îmbunătățește evoluția, ar clarifica utilitatea translațională a modelului. Studiile de eficacitate comparativă față de căile alternative de confirmare — biopsie repetată, biopsie cu fuziune in-bore, testare genomică — ar contribui la rafinarea poziției modelului în luarea deciziilor preoperatorii.

Privită în ansamblu, medicina perioperatorie de precizie este mai puțin o proprietate a unei singure specialități, cât o proprietate emergentă a interfețelor dintre chirurgie, terapie intensivă, urologie, microbiologie și informatică clinică; fluxurile diagnostico-terapeutice structurate sunt valoroase tocmai pentru că fac aceste interfețe navigabile. Contribuțiile personale ale autoarei acoperă întregul arc al proiectului — concept, design, extragerea datelor, analiză, redactarea manuscriselor și sinteză translațională — și confirmă dezvoltarea sa ca cercetător independent. În contextul specific al ATI și al serviciilor chirurgicale ale SCJUPBT, și al peisajului mai larg al terapiei intensive din România și Europa de Est, cadrul conturat în această teză oferă un plan operațional a cărui

implementare, validare și rafinare constituie continuarea firească a acestei călătorii doctorale.