
REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

Cercetarea valorii diagnostice a investigațiilor imagistice în vederea stabilirii unui protocol de diagnostic și tratament al sindromului ganglionar cervico-facial.

Doctorand: **Dragoș Alexandru ȚERMURE**

Conducător de doctorat: : **Prof. Dr. Mîndra Eugenia BADEA**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT

INTRODUCERE 1

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII 4

1. Importanța limfadenopatiei cervicale în cancerele de cap și gât 5
2. Fiziopatologia diseminării limfatice și extensiei extracapsulare 5
3. Modalități imagistice convenționale și moderne în evaluarea adenopatiilor cervicale 6
 - 3.1 Rolul actual al ultrasonografiei în evaluarea ganglionilor cervicali 6
 - 3.1.1 Ultrasonografie bidimensională (2D) 6
 - 3.1.2 Ultrasonografie cu substanță de contrast 8
 - 3.1.3 Ultrasonografie Doppler 9
 - 3.2 Rolul actual al elastografiei în evaluarea ganglionilor cervicali 10
 - 3.3 Rolul actual al tomografiei computerizate în evaluarea ganglionilor cervicali 11
 - 3.4 Rolul actual al imagisticii prin rezonanță magnetică în evaluarea ganglionilor cervicali 13
 - 3.4.1 IRM funcțională: difuzie (DWI) și coeficient ADC 14
 - 3.4.2 IRM perfuzională 15
 - 3.4.3 Agenți de contrast avansați 16
 - 3.4.4 Limitări și perspective clinice 16
 - 3.4.5 Concluzie 17
 - 3.5 Rolul actual al tomografiei cu emisie de pozitroni – tomografie computerizată în evaluarea ganglionilor cervicali 17
 - 3.5.1 Introducere și principii ale tomografiei cu emisie de pozitroni asociată cu tomografia computerizată 17
 - 3.5.2 Performanța diagnostică a PET/CT în OSCC și HNSCC 18
 - 3.5.3 Rolul SUVmax și al valorilor prag în evaluarea adenopatiilor cervicale 18
 - 3.5.4 PET/CT în cN0 și metastaze oculte 19
 - 3.5.5 PET/CT în cancerul tiroidian 19
 - 3.5.6 Limitări și perspective clinice 20
 - 3.5.6 Concluzie 20
4. Performanța comparativă și complementaritatea metodelor imagistice 21
 - 4.1 Introducere 21
 - 4.2 Ecografie multimodală (B-mode, Doppler, CEUS, elastografie) 21
 - 4.3 Ecografie + CT 22
 - 4.4 CT + IRM (inclusiv DWI și DCE) 22
 - 4.5 PET/CT + imagistică morfologică (CT/IRM) 22
 - 4.6 Algoritmi multimodali și recomandări din literatură 23
 - 4.7 Concluzie 24
5. Radiomică și inteligență artificială în evaluarea limfadenopatiei cervicale 24
 - 5.1 Introducere și fundamente 24

- 5.2 Principiile radiomicii și ale inteligenței artificiale 25
- 5.3 Radiomică și inteligență artificială în imagistica multimodală a limfadenopatiei cervicale 25
- 5.4 Limitări și perspective clinice 26
- 5.5 Concluzie 26

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ 30

Scop și obiective 32

Studiul 1. Abordare individualizată în limfomul cutanat periferic cu celule T nespecificat: experiența unui caz cu localizare palpebrală 34

1. Introducere 34
2. Obiective 35
3. Material și metodă 35
4. Rezultate 42
5. Discuții 43
6. Concluzii 46

Studiul 2. Imagistica multimodală a adenopatiilor cervicale: valoare diagnostică și aplicații clinice 47

1. Introducere 47
2. Material și metodă 49
3. Rezultate 49
 - 3.1 Tomografie computerizată cu substanță de contrast (CECT) în investigarea adenopatiilor cervicale 49
 - 3.2 Tomografie cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză combinată cu tomografie computerizată în investigarea adenopatiilor cervicale 51
 - 3.3 Imagistica prin rezonanță magnetică în investigarea adenopatiilor cervicale 52
 - 3.4 Ultrasonografie, modul Doppler și ecografie cu substanță de contrast în investigarea adenopatiilor cervicale 53
 - 3.5 Elastografie în investigarea adenopatiilor cervicale 55
 - 3.6 Performanța comparativă și complementaritatea modalităților imagistice 57
4. Discuții 58
5. Concluzii 60

Studiul 3. Rolul inteligenței artificiale și al radiomicii în evaluarea ganglionilor limfatici cervicali la pacienții cu carcinom scuamos de cap și gât: o analiză narativă 61

1. Introducere 61
2. Material și metodă 63

3. Rezultate 64
 - 3.1 Studii privind utilizarea inteligenței artificiale pentru clasificarea ganglionilor limfatici cervicali în carcinomul scuamos de cap și gât: o sinteză 64
 - 3.2 Analiza radiomică pe tomografia computerizată cu substanță de contrast în identificarea metastazelor ganglionare cervicale la pacienții cu carcinom scuamos oral 64
 - 3.3 Analiza radiomică pe tomografie cu emisie de pozitroni combinată cu tomografie computerizată (PET-CT) în identificarea metastazelor ganglionare cervicale la pacienții cu carcinom scuamos oral 66
 - 3.4 Analiza radiomică pe imagistică prin rezonanță magnetică în identificarea metastazelor ganglionare cervicale la pacienții cu carcinom scuamos al cavității orale 68
 - 3.5 Analiza radiomică utilizând ultrasonografie bidimensională pentru identificarea metastazelor ganglionare cervicale la pacienții cu carcinom scuamos al cavității orale 70
4. Discuții 72
5. Concluzii 73

Studiul 4. Elastografia cu unde de forfecare în diferențierea malignității ganglionilor limfatici cervicali: studiu prospectiv observațional 75

1. Introducere 75
2. Material și metodă 76
 - 2.1 Designul studiului 76
 - 2.2 Măsurători SWE 77
 - 2.3 Biopsia ganglionilor limfatici 78
 - 2.4 Analiza statistică 80
3. Rezultate 81
 - 3.1 Analiza statistică 81
 - 3.2 Analiza în funcție de tipul ganglionului limfatic și construirea modelului final 84
 - 3.3 Rezultatele modelului final 86
 - 3.4 Performanța și validarea modelului 88
4. Discuții 89
5. Concluzii 91

Concluzii generale 92

Originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării doctorale 93

Referințe 96

Cuvinte cheie: limfadenopatie cervicală, imagistica multimodală, radiomică, cervico-facial, oncologie

LISTA DE PUBLICAȚII

Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

1. Iluta S, Termure D-A, Petrushev B, Fetica B, Badea M-E, Moldovan-Lazar M, Lenghel M, Csutak C, Roman A, Pasca S, Zimta A-A, Jitaru C, Tomuleasa C, Roman R-C. Clinical remission in a 72-year-old patient with a massive primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma-NOS of the eyelid, following combination chemotherapy with etoposide plus COP. *Diagnostics* (Basel). 2020 Aug 24;10(9):629. doi: 10.3390/diagnostics10090629. PMID: 32847118; PMCID: PMC7555261.
2. Țermure DA, Badea ME, Donci DD, Mureșan O, Petre GE. Multimodality imaging of cervical lymphadenopathy: diagnostic value and clinical applications. *Med Pharm Rep*. 2025. doi:10.15386/mpr-2924.
3. Termure D-A, Badea ME, Donci DD, Petre GE. Artificial intelligence and radiomics in cervical lymph node staging for head and neck squamous cell carcinoma: a narrative review. *Romanian J Stomatol*. 2025 Jun;71(2):259-66. doi: 10.37897/RJS.2025.2.18.
4. Termure DA, Lenghel M, Badea ME, Rotar HA, Tomuleasa C, Petrushev B, Botan E, Moldovan-Lazar M, Badea AF. Shear wave elastography for distinguishing cervical lymph node malignancy: a prospective, observational study. *Biomedicines*. 2025 Aug 18;13(8):2001. doi: 10.3390/biomedicines13082001.

INTRODUCERE

Evaluarea limfadenopatiilor cervicale reprezintă una dintre cele mai mari provocări în oncologia capului și gâtului, având implicații directe asupra stadializării, prognosticului și deciziilor terapeutice. Statusul ganglionar cervical constituie principalul factor prognostic pentru supraviețuirea pacienților cu carcinom scuamos de cap și gât, precum și pentru alte tipuri de tumori cu tropism limfatic, precum carcinomul tiroidian papilar sau limfoamele. Identificarea corectă a metastazelor, în special a celor subclinice, rămâne o sarcină dificilă, întrucât metodele imagistice convenționale – ecografia, tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) – deși indispensabile, prezintă limite în sensibilitate și specificitate. Micrometastazele pot scăpa detecției prin criterii morfologice, iar adenopatiile inflamatorii pot mima

malignitatea, generând rezultate fals pozitive. În acest context, s-a dezvoltat o abordare multimodală, care îmbină avantajele fiecărei metode imagistice: ecografia multimodală, prin combinația B-mode, Doppler, CEUS și elastografie, oferă caracterizarea de primă linie a ganglionilor superficiali; CT rămâne standardul pentru evaluarea extensiei regionale și a extracapsular spread; IRM, prin secvențele funcționale DWI și DCE, aduce informații despre densitatea celulară și microvascularizație; iar PET/CT cu ^{18}F -FDG completează analiza prin dimensiunea metabolică, detectând metastaze oculte și recidive. Dezvoltarea tehnologiilor emergente, precum multiphase CT, DECT sau USPIO-MRI, alături de integrarea radiomicii și a inteligenței artificiale, marchează trecerea către o nouă eră a imagisticii cervicale, în care caracterizarea nu mai este doar descriptivă, ci și funcțională și predictivă. În acest cadru, teza de față își propune să analizeze critic rolul fiecărei metode imagistice în diagnosticul și managementul adenopatiilor cervicale, să evidențieze limitele și complementaritatea acestora și să contureze perspectivele viitoare ale unei evaluări integrate, capabile să personalizeze tratamentul oncologic. Rezultatele cercetării noastre au fost diseminate în cadrul unor manifestări științifice internaționale de prestigiu, incluzând **25th Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery** (Paris, Franța, eveniment hibrid, 14–16 iulie 2021), **26th EACMFS Congress – Building the future through innovation** (Madrid, Spania) și **27th EACMFS Congress** (Roma, Italia, 16–20 septembrie 2024), confirmând relevanța și actualitatea contribuțiilor prezentate

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În prezent, evaluarea limfadenopatiei cervicale se bazează pe o abordare multimodală, întrucât nicio metodă imagistică singulară nu oferă sensibilitate și specificitate suficiente pentru un diagnostic definitiv. Ecografia multimodală, incluzând B-mode, Doppler, elastografie și CEUS, constituie investigația de primă linie, având avantajul caracterizării în timp real a ganglionilor superficiali și ghidării puncției aspirative. Totuși, performanța acesteia scade în cazul ganglionilor profunzi sau în situații de micrometastaze. Tomografia computerizată rămâne standardul pentru cartografierea extensiei regionale și pentru evaluarea necrozei centrale sau a extensiei extracapsulare, factori cu valoare prognostică majoră. Imagistica prin rezonanță magnetică aduce informații suplimentare prin secvențe funcționale, precum difuzia (DWI) și perfuzia (DCE), care permit caracterizarea microstructurii și a microvascularizației. PET/CT cu ^{18}F -FDG completează aceste metode prin furnizarea de informații metabolice, cu o valoare deosebită în identificarea metastazelor oculte și în restadializare. În ciuda progreselor semnificative, fiecare metodă are limitări: ecografia este operator-dependentă, CT implică radiații și are dificultăți în diferențierea benign/malign, IRM necesită standardizare a parametrilor funcționali, iar PET/CT poate genera rezultate fals pozitive în contexte inflamatorii. Noile direcții de cercetare includ utilizarea CT cu

energie duală, agenților de contrast USPIO pentru IRM, precum și integrarea radiomicii și inteligenței artificiale în algoritmi diagnostici. Aceste tehnologii emergente promit să depășească limitele actuale, printr-o caracterizare mai precisă și prin transformarea evaluării imagistice într-un instrument predictiv și personalizat, adaptat la necesitățile fiecărui pacient.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Studiu 1. Remisie clinică la o pacientă de 72 de ani cu limfom periferic cutanat cu celule T, nespecificat (PTCL-NOS) al pleoapei, după chimioterapie combinată cu etoposid și COP.

Scop / Obiective: Raportarea unui caz rar de PTCL-NOS cutanat primar de dimensiuni masive, localizat palpebral, și descrierea managementului său terapeutic, cu accent pe particularitățile la pacienții vârstnici.

Material și metode: Pacientă de 72 de ani, evaluată clinic, histopatologic, imunohistochimic și imagistic (CT, IRM cu difuzie și perfuzie). Diagnosticul a fost stabilit după mai multe biopsii și corelări cu markeri imunohistochimici (CD3, CD4, CD7 pozitivi; CD30, CD5, CD56 negativi).

Rezultate: După diagnosticarea corectă de PTCL-NOS, pacienta a primit chimioterapie combinată COP + etoposid (fără antracicline, din cauza comorbidităților cardiace). Evoluția a fost spectaculoasă, cu remisie completă a masei tumorale și recuperarea vederii. Totuși, pacienta a decedat ulterior din cauza unui sindrom de detresă respiratorie acută, probabil pe fond cardiovascular.

Concluzii: PTCL-NOS cutanat este o entitate rară și agresivă, dificil de diagnosticat. Cazul demonstrează importanța caracterizării histopatologice corecte și arată că regimul COP + etoposid poate reprezenta o alternativă viabilă pentru pacienții vârstnici cu comorbidități, conducând la remisie clinică chiar și în cazuri avansate.

Studiul 2: Inteligența artificială și radiomica în stadializarea ganglionilor limfatici cervicali la carcinomul scuamos de capului și al gâtului: o sinteză narativă

Scop / Obiective: Articolul evaluează rolul inteligenței artificiale (IA), incluzând radiomica și deep learning, în îmbunătățirea detecției metastazelor ganglionare cervicale la pacienții cu carcinom scuamos de cap și gât (HNSCC)

Material și metode: A fost efectuată o căutare țintită a literaturii recente privind modele IA aplicate diverselor modalități imagistice (CT cu substanță de contrast, IRM cu difuzie, PET/CT cu ^{18}F -FDG, ecografie). Studiile au fost analizate descriptiv, fără sinteză cantitativă formală, pentru performanța diagnostică și utilitatea clinică

Rezultate: Modelele IA au obținut acurateți diagnostice între 76–92%. Radiomica bazată pe CECT și IRM a avut AUC $>0,85$, iar PET/CT a demonstrat performanțe superioare când a fost combinat cu imagistica anatomică. Modelele pe baza ecografiei și rețelelor neuronale au arătat potențial ca opțiuni accesibile și eficiente. IA a îmbunătățit detecția extensiei extraganglionare (ENE) și a sprijinit planificarea tratamentului personalizat

Concluzii: Tehnicile IA, în special radiomica și deep learning-ul, au potențial semnificativ în optimizarea evaluării ganglionilor cervicali la HNSCC. Pentru o implementare clinică pe scară largă sunt necesare standardizare metodologică, validări externe și integrare în practica reală

Studiu 3. Imagistica multimodală a limfadenopatiei cervicale: valoare diagnostică și aplicații clinice

Scop / Obiective: Articolul evaluează performanța diagnostică și aplicațiile clinice ale tehnicilor imagistice contemporane în identificarea limfadenopatiilor maligne cervicale, punând accent pe rolul lor în diagnosticul precoce, acuratețea stadializării și implicațiile pentru planificarea terapeutică.

Material și metode: A fost realizată o revizuire narativă a literaturii publicate între ianuarie 2015 și iunie 2025 în PubMed, Web of Science și Google Scholar. Au fost incluse 45 de articole relevante privind ecografia, CT cu substanță de contrast, IRM (inclusiv secvențe funcționale), PET/CT cu ^{18}F -FDG, elastografia, precum și tehnici emergente (SPECT/CT, fuziune imagistică, PET/MRI).

Rezultate: Rezultatele analizei au evidențiat că ecografia convențională rămâne metoda de primă linie pentru evaluarea ganglionilor superficiali, iar completarea cu Doppler și elastografie îi crește performanța diagnostică. Tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică permit caracterizarea ganglionilor profunzi, IRM distingându-se prin contrastul tisular superior și prin aportul secvențelor funcționale, precum DWI și DCE. PET/CT oferă date metabolice esențiale în detectarea metastazelor oculte și pentru stadializarea sistemică. Nicio metodă nu este definitivă atunci când este utilizată izolat, însă combinația lor sporește semnificativ acuratețea diagnostică și optimizează planificarea chirurgicală. În plus, tehnologiile emergente, precum radiomica, fuziunea imagistică și inteligența artificială, promit o rafinare suplimentară a diagnosticului și o personalizare mai bună a strategiilor terapeutice.

Concluzii: O abordare imagistică integrată, multimodală, optimizează evaluarea metastazelor ganglionare cervicale. Dezvoltările viitoare în imagistica funcțională, analiza cantitativă și inteligența artificială vor crește precizia diagnosticului și vor sprijini managementul personalizat al pacienților.

Studiul 4. Elastografia shear-wave în diferențierea malignității limfoganglionare cervicale: studiu prospectiv observațional

Scop / Obiective: Studiul a evaluat valoarea diagnosticului prin elastografie shear-wave (SWE) în diferențierea ganglionilor limfatici benigni, limfomatoși și metastatici la nivel cervical, pentru a sprijini evaluarea preoperatorie.

Material și metode: A fost realizat un studiu prospectiv, observațional, monocentric, pe pacienți adulți cu adenopatii cervicale suspecte clinic. Toți pacienții au fost evaluați prin ecografie convențională și SWE (rigiditatea tisulară în kPa), urmate de confirmarea histopatologică prin biopsie sau disecție cervicală. Analiza statistică a inclus regresie logistică univariată și multivariată, ANOVA și validare prin cross-validation.

Rezultate: Au fost incluși 70 de pacienți, cu 39 de ganglioni benigni, 14 cu limfom și 27 cu metastaze. Valorile SWE maxime la ganglionii benigni au fost de 35 kPa, semnificativ mai mici comparativ cu limfoamele (≥ 40 kPa) și metastazele (≥ 50 kPa). Fiecare creștere cu 1 kPa a rigidității a fost asociată cu un risc crescut de 3% pentru metastază. Modelul multivariat (sex, SWE, diametrul lung) a avut o acuratețe de 85,3%, sensibilitate 88,9% și specificitate 78,6%.

Concluzii: SWE este un instrument promițător în diferențierea adenopatiilor cervicale maligne și are potențial clinic în stadializarea preoperatorie. Integrarea sa cu ecografia convențională poate reduce necesitatea procedurilor invazive și îmbunătăți selecția terapeutică.

CONCLUZII GENERALE

Sindromul ganglionar cervical reprezintă un element central în evaluarea multor afecțiuni oncologice și inflamatorii, având un impact major asupra diagnosticului și prognosticului pacienților. Diagnosticul corect și precoce al adenopatiilor cervicale este esențial pentru stadializare, alegerea conduitei terapeutice și monitorizarea evoluției bolii. Ecografia de înaltă rezoluție rămâne prima metodă imagistică utilizată, oferind informații detaliate asupra dimensiunilor, formei, ecogenității și vascularizației ganglionilor, iar tehnicile Doppler adaugă valoare prin caracterizarea modelului de vascularizație, criteriu important în diferențierea benign-malign. Tomografia computerizată este indispensabilă în evaluarea extensiei regionale și a raporturilor anatomice, având o sensibilitate ridicată în depistarea adenopatiilor profunde, în timp

ce rezonanța magnetică nucleară oferă contrast tisular superior și o caracterizare multiplanară detaliată, fiind utilă mai ales în situațiile cu substrat inflamator sau tumoral complex. Imagistica prin PET/CT furnizează informații funcționale și metabolice esențiale, completând datele morfologice și contribuind la identificarea ganglionilor metastatici cu aspect normal imagistic. Integrarea criteriilor morfologice (dimensiuni, raport ax lung/ax scurt, contur, necroză) și funcționale (captarea radiotrasorilor, difuzia RMN, fluxul vascular) conduce la o acuratețe diagnostică sporită, însă nicio metodă singulară nu poate furniza toate informațiile necesare, motiv pentru care abordarea multimodală reprezintă standardul optim. Rezultatele obținute confirmă valoarea ridicată a ecografiei și CT în diagnosticul de primă intenție, completate de RMN și PET/CT în cazurile complexe sau neconcludente. Radiomica și inteligența artificială emerg ca instrumente inovatoare, capabile să identifice tipare subtile și să standardizeze evaluarea imagistică, depășind limitele subiectivității umane, în timp ce algoritmi de învățare automată pot contribui semnificativ la creșterea preciziei diagnostice prin analiza simultană a unui volum mare de date imagistice și clinice. Stabilirea unui protocol adaptat fiecărui pacient, pe baza combinației optime de metode imagistice, permite reducerea investigațiilor inutile și scurtarea timpului până la diagnosticul final. Cercetările efectuate evidențiază necesitatea unei colaborări interdisciplinare între radiologi, oncologi, chirurghi ORL și anatomo-patologi, pentru integrarea corectă a rezultatelor imagistice în decizia terapeutică. Direcțiile viitoare trebuie să vizeze validarea pe loturi extinse a tehnicilor moderne, dezvoltarea de modele predictive bazate pe inteligență artificială și integrarea lor în practica clinică, cu scopul final de a îmbunătăți stadializarea, personalizarea tratamentului și prognosticul pacienților.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII DOCTORALE

Originalitatea unei teze de doctorat derivă din capacitatea autorului de a aduce perspective noi asupra unei problematice clinice complexe și de a propune soluții aplicabile în practica medicală. În cazul de față, sindromul ganglionar cervical a fost analizat prin prisma investigațiilor imagistice moderne, cu accent pe potențialul tehnologiilor emergente – radiomica și inteligența artificială – în optimizarea diagnosticului și diferențierii între adenopatiile benigne și maligne. Această lucrare se înscrie în contextul unei nevoi stringente de standardizare și de creștere a acurateței diagnostice, având în vedere rolul fundamental al stadializării ganglionare în patologia oncologică a regiunii capului și gâtului.

Un element definitoriu al originalității acestei cercetări este caracterul său interdisciplinar. Spre deosebire de majoritatea studiilor existente, focalizate pe o singură modalitate imagistică sau pe o patologie izolată, prezenta teză a evaluat complementaritatea ecografiei, tomografiei computerizate, rezonanței magnetice și PET-CT. Această abordare integrativă a permis conturarea unor protocoale adaptate contextului clinic individual, oferind o perspectivă mai amplă asupra utilității și limitelor fiecărei metode.

O contribuție esențială constă în sistematizarea criteriilor morfologice și funcționale utilizate pentru diagnosticul adenopatiilor cervicale. Parametri precum dimensiunile ganglionare, raportul ax lung/ax scurt, aspectul conturilor, ecogenitatea, prezența necrozei sau tiparul de vascularizație au fost analizați comparativ și corelați cu date clinico-patologice, ceea ce a permis validarea combinațiilor cu valoare predictivă ridicată.

Lucrarea promovează, de asemenea, conceptul de analiză multimodală. Demonstrarea faptului că integrarea informațiilor furnizate de diverse tehnici imagistice – ecografie asociată cu Doppler, CT cu PET sau RMN cu difuzie, crește semnificativ sensibilitatea și specificitatea diagnosticului, reprezintă o dovadă a alinierii cercetării la tendințele medicinei bazate pe dovezi.

Un alt aspect inovator major îl constituie introducerea radiomicii în evaluarea ganglionilor cervicali. Extragerea automată a parametrilor cantitativi din imagini, dincolo de percepția vizuală a radiologului, a permis identificarea unor corelații între descriitorii texturali și natura benignă sau malignă a adenopatiilor. Această metodă deschide noi direcții de cercetare privind stratificarea riscului și personalizarea conduitelor terapeutice.

Integrarea inteligenței artificiale în analiza imagistică reprezintă o altă contribuție notabilă a lucrării. Aplicarea algoritmilor de învățare automată pentru clasificarea adenopatiilor cervicale a demonstrat o acuratețe comparabilă sau chiar superioară evaluării tradiționale, susținând potențialul AI de a deveni un instrument de suport decizional pentru radiologi și clinicieni și de a reduce variabilitatea inter-observator.

De asemenea, a fost propus un protocol imagistic integrat, ce stabilește etape clare în evaluarea sindromului ganglionar cervical: utilizarea ecografiei cu Doppler ca metodă de primă intenție, completarea cu CT pentru cartografiere regională, apelarea la IRM în cazurile complexe și recurgerea la PET-CT pentru caracterizarea metabolică și identificarea metastazelor oculte. Acest algoritm, bazat pe date obiective și experiență practică, are aplicabilitate imediată și poate constitui fundament pentru viitoare recomandări clinice.

Cercetarea se distinge și prin corelarea rezultatelor imagistice cu date histopatologice obținute prin biopsii sau examinări postoperatorii, consolidând valoarea predictivă reală a criteriilor utilizate. În plus, prin includerea factorilor clinici și paraclinici în algoritmii de evaluare, lucrarea contribuie la dezvoltarea conceptului de

medicină personalizată, optimizând traseul diagnostic în funcție de particularitățile fiecărui pacient.

Inovația se regăsește și în explorarea sinergiei dintre radiomică și inteligența artificială. Extragerea parametrilor cantitativi din imagini și clasificarea acestora prin algoritmi de învățare automată oferă un instrument obiectiv și reproductibil pentru diagnosticul diferențial al adenopatiilor, pregătind terenul pentru implementarea sistemelor de diagnostic asistat de computer în practica clinică.

Contribuția lucrării se reflectă și în literatura de specialitate, printr-o analiză critică a studiilor existente, identificarea lacunelor de cunoaștere și formularea unor direcții de cercetare insuficient explorate. De asemenea, rezultatele obținute au beneficii clinice directe: reducerea necesității biopsiilor inutile, creșterea preciziei diagnosticului imagistic, facilitarea unei stadializări oncologice corecte și optimizarea deciziilor terapeutice.

Lucrarea promovează în mod explicit colaborarea interdisciplinară între radiologi, oncologi, chirurghi ORL și anatomo-patologi, subliniind importanța integrării rezultatelor imagistice în decizia terapeutică. În același timp, prin abordarea sa sistematică și prin introducerea conceptelor emergente precum radiomica și AI, această cercetare constituie și un material didactic valoros pentru formarea viitoarelor generații de specialiști.

Din punct de vedere metodologic, teza se remarcă prin îmbinarea tehnicilor imagistice consacrate cu metode inovative de analiză digitală, combinație rar întâlnită în literatura autohtonă. În perspectivă, direcțiile de dezvoltare trasate de această lucrare includ validarea algoritmilor de inteligență artificială pe cohorte extinse, integrarea acestora în infrastructura PACS, dezvoltarea unor modele predictive aplicabile în timp real și, pe termen lung, implementarea conceptului de „spital digital”, în care diagnosticul imagistic asistat de AI să devină standardul clinic.

ABSTRACT OF THE DOCTORAL THESIS

THESIS TITLE

Research on the diagnostic value of imaging investigations for establishing a diagnostic and treatment protocol of the cervico-facial lymph node syndrome

PhD student: **Dragoş Alexandru ȚERMURE**

PhD supervisor: **Prof. Dr. Mîndra Eugenia BADEA**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

ABBREVIATIONS USED IN THE TEXT

INTRODUCTION 1

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE 4

1. The importance of cervical lymphadenopathy in head and neck cancers 5

2. Pathophysiology of lymphatic dissemination and extracapsular extension 5

3. Conventional and modern imaging modalities in the evaluation of cervical adenopathies 6

3.1 The current role of ultrasonography in the evaluation of cervical lymph nodes 6

3.1.1 Two-dimensional (2D) ultrasound 6

3.1.2 Contrast-enhanced ultrasound 8

3.1.3 Doppler ultrasound 9

3.2 The current role of elastography in the evaluation of cervical lymph nodes 10

3.3 The current role of computed tomography in the evaluation of cervical lymph nodes 11

3.4 The current role of magnetic resonance imaging in the evaluation of cervical lymph nodes 13

3.4.1 Functional MRI: diffusion (DWI) and ADC coefficient 14

3.4.2 Perfusion MRI 15

3.4.3 Advanced contrast agents 16

3.4.4 Limitations and clinical perspectives 16

3.4.5 Conclusion 17

3.5 The current role of positron emission tomography – computed tomography in the evaluation of cervical lymph nodes 17

3.5.1 Introduction and principles of positron emission tomography associated with computed tomography 17

3.5.2 Diagnostic performance of PET/CT in OSCC and HNSCC 18

3.5.3 The role of SUVmax and threshold values in the evaluation of cervical adenopathies 18

3.5.4 PET/CT in cN0 and occult metastases 19

3.5.5 PET/CT in thyroid cancer	19
3.5.6 Limitations and clinical perspectives	20
3.5.6 Conclusion	20
4. Comparative performance and complementarity of imaging methods	21
4.1 Introduction	21
4.2 Multimodal ultrasound (B-mode, Doppler, CEUS, elastography)	21
4.3 Ultrasound + CT	22
4.4 CT + MRI (including DWI and DCE)	22
4.5 PET/CT + morphological imaging (CT/MRI)	22
4.6 Multimodal algorithms and recommendations from the literature	23
4.7 Conclusion	24
5. Radiomics and artificial intelligence in the evaluation of cervical lymphadenopathy	24
5.1 Introduction and fundamentals	24
5.2 Principles of radiomics and artificial intelligence	25
5.3 Radiomics and Artificial Intelligence in multimodal imaging of cervical lymphadenopathy	25
5.4 Limitations and clinical perspectives	26
5.5 Conclusion	26
contribution staff	30
Purpose and objectives	32
Study 1. Individualized approach in unspecified peripheral cutaneous T-cell lymphoma: experience of a case with palpebral location	34
1. Introduction	34
2. Objectives	35
3. Material and method	35
4. Results	42
5. Discussions	43
6. Conclusions	46
Study 2. Multimodal imaging of cervical adenopathies: diagnostic value and clinical applications	47
1. Introduction	47
2. Material and method	49

3. Results	49
3.1 Contrast-enhanced computed tomography (CECT) in the investigation of cervical adenopathies	49
3.2 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in the investigation of cervical adenopathies	51
3.3 Magnetic resonance imaging in the investigation of cervical adenopathies	52
3.4 Ultrasonography, Doppler mode and contrast-enhanced ultrasound in the investigation of cervical adenopathies	53
3.5 Elastography in the investigation of cervical adenopathies	55
3.6 Comparative performance and complementarity of imaging modalities	57
4. Discussions	58
5. Conclusions	60
Study 3. The role of artificial intelligence and radiomics in the evaluation of cervical lymph nodes in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a narrative analysis	
	61
1. Introduction	61
2. Material and method	63
3. Results	64
3.1 Studies on the use of artificial intelligence for cervical lymph node classification in head and neck squamous cell carcinoma: a synthesis	64
3.2 Radiomic analysis on contrast-enhanced computed tomography in the identification of cervical lymph node metastases in patients with oral squamous cell carcinoma	64
3.3 Radiomic analysis on positron emission tomography combined with computed tomography (PET-CT) in the identification of cervical lymph node metastases in patients with oral squamous cell carcinoma	66
3.4 Radiomic analysis on magnetic resonance imaging in the identification of cervical lymph node metastases in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity	68
3.5 Radiomic analysis using two-dimensional ultrasound to identify cervical lymph node metastases in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity	70
4. Discussions	72
5. Conclusions	73
Study 4. Shear wave elastography in the differentiation of cervical lymph node malignancy: prospective observational study	
	75
1. Introduction	75

2. Material and method	76
2.1 Study Design	76
2.2 SWE measurements	77
2.3 Lymph node biopsy	78
2.4 Statistical analysis	80
3. Results	81
3.1 Statistical analysis	81
3.2 Analysis by lymph node type and construction of the final model	84
3.3 Final model results	86
3.4 Model performance and validation	88
4. Discussions	89
5. Conclusions	91
General conclusions	92
Originality and innovative contributions of doctoral research	93
reference	96

key words: cervical lymphadenopathy, rultimodality imaging, radiomics, head and neck, oncology

LIST OF PUBLICATIONS

Articles published in extenso as an outcome of the doctoral research

5. Țermure DA, Badea ME, Donci DD, Mureșan O, Petre GE. Multimodality imaging of cervical lymphadenopathy: diagnostic value and clinical applications. *Med Pharm Rep.* 2025. doi:10.15386/mpr-2924.
6. Termure D-A, Badea ME, Donci DD, Petre GE. Artificial intelligence and radiomics in cervical lymph node staging for head and neck squamous cell carcinoma: a narrative review. *Romanian J Stomatol.* 2025 Jun;71(2):259-66. doi: 10.37897/RJS.2025.2.18.

7. Termure DA, Lenghel M, Badea ME, Rotar HA, Tomuleasa C, Petrushev B, Botan E, Moldovan-Lazar M, Badea AF. Shear wave elastography for distinguishing cervical lymph node malignancy: a prospective, observational study. *Biomedicines*. 2025 Aug 18;13(8):2001. doi: 10.3390/biomedicines13082001.

INTRODUCTION

The assessment of cervical lymphadenopathy remains one of the greatest challenges in head and neck oncology, with direct implications for staging, prognosis, and therapeutic decision-making. Cervical nodal status represents the most important prognostic factor for survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma, as well as in other malignancies with lymphatic spread, such as papillary thyroid carcinoma and lymphomas. Accurate identification of metastases, particularly subclinical ones, continues to be difficult, since conventional imaging methods – ultrasonography, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) – although indispensable, show inherent limitations in sensitivity and specificity. Micrometastases may not be detected by morphological criteria, while inflammatory adenopathies may mimic malignancy, leading to false-positive results. In this context, a multimodal approach has emerged, combining the advantages of each imaging modality: multimodal ultrasound, integrating B-mode, Doppler, CEUS, and elastography, allows first-line characterization of superficial nodes; CT remains the standard for assessing regional extension and extracapsular spread; MRI, through functional sequences such as DWI and DCE, provides insights into tissue cellularity and microvascularization; while ¹⁸F-FDG PET/CT adds a metabolic dimension, enabling the detection of occult metastases and recurrences. The development of emerging technologies, including multiphase CT, dual-energy CT (DECT), and USPIO-enhanced MRI, together with the integration of radiomics and artificial intelligence, mark the transition towards a new era of cervical imaging, in which characterization is no longer purely descriptive but also functional and predictive. Within this framework, the present thesis aims to critically analyze the role of each imaging modality in the diagnosis and management of cervical adenopathy, highlight their limitations and complementarities, and outline future perspectives of integrated evaluation capable of supporting personalized oncologic treatment. The results of our research were disseminated at major international scientific meetings, including the **25th Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery** (Paris, France, hybrid congress, July 14–16, 2021), the **26th EACMFS Congress – Building the future through innovation** (Madrid, Spain),

and the **27th EACMFS Congress** (Rome, Italy, September 16–20, 2024), underlining the relevance and timeliness of the contributions presented.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

At present, the evaluation of cervical lymphadenopathy relies on a multimodal approach, as no single imaging technique provides sufficient sensitivity and specificity for a definitive diagnosis. Multimodal ultrasound, including B-mode, Doppler, elastography, and CEUS, remains the first-line tool, offering real-time characterization of superficial lymph nodes and guidance for fine-needle aspiration. However, its diagnostic performance decreases in the case of deep nodes or micrometastases. Computed tomography remains the standard for regional mapping and for assessing central necrosis or extracapsular spread, both key prognostic factors. Magnetic resonance imaging provides additional insights through functional sequences such as diffusion-weighted imaging (DWI) and dynamic contrast-enhanced MRI (DCE), which allow assessment of tissue microstructure and microvascularization. ¹⁸F-FDG PET/CT complements these modalities by offering metabolic data, particularly valuable for the detection of occult metastases and for restaging. Despite significant advances, each technique has limitations: ultrasound is operator-dependent, CT exposes patients to ionizing radiation and struggles with benign/malign differentiation, MRI requires standardized functional parameters, and PET/CT may yield false positives in inflammatory conditions. New research directions include dual-energy CT, USPIO-enhanced MRI, and the integration of radiomics and artificial intelligence into diagnostic workflows. These emerging technologies aim to overcome current limitations, providing more precise characterization and transforming imaging assessment into a predictive and personalized tool tailored to individual patient needs.

PERSONAL CONTRIBUTIONS

Study 1: Clinical Remission in a 72-Year-Old Patient with a Massive Primary Cutaneous Peripheral T-Cell Lymphoma-NOS of the Eyelid, Following Combination Chemotherapy with Etoposide Plus COP.

Objectives: To present a rare case of primary cutaneous PTCL-NOS of massive dimensions, located on the eyelid, and to describe its clinical management, with emphasis on elderly patients.

Materials and Methods: A 72-year-old woman was evaluated clinically, histopathologically, immunohistochemically, and through imaging (CT, diffusion- and

perfusion-MRI). Diagnosis was established after several biopsies and confirmed by IHC markers (CD3, CD4, CD7 positive; CD30, CD5, CD56 negative).

Results: After establishing the correct diagnosis of PTCL-NOS, the patient underwent COP plus etoposide chemotherapy (anthracyclines avoided due to cardiac comorbidities). The tumor response was remarkable, with complete remission and recovery of vision. However, the patient later died of acute respiratory distress syndrome, most likely related to cardiovascular comorbidities rather than lymphoma progression.

Conclusions: Primary cutaneous PTCL-NOS is a rare and aggressive entity that poses significant diagnostic challenges. This case highlights the importance of accurate histopathological characterization and demonstrates that COP plus etoposide may represent a viable therapeutic option for elderly patients with comorbidities, achieving clinical remission even in advanced cases.

Study 2. Artificial Intelligence and Radiomics in Cervical Lymph Node Staging for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Narrative Review

Objectives: The article evaluates the role of artificial intelligence (AI), including radiomics and deep learning, in improving the detection of cervical lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

Materials and Methods: A targeted literature search was conducted on recent studies applying AI models to various imaging modalities (contrast-enhanced CT, diffusion-weighted MRI, ¹⁸F-FDG PET/CT, ultrasound). The studies were analyzed descriptively, without formal quantitative synthesis, focusing on diagnostic performance and clinical applicability.

Results: AI models achieved diagnostic accuracies ranging from 76–92%. Radiomics based on CECT and MRI reached an AUC >0.85, while PET/CT showed superior performance when combined with anatomical imaging. Ultrasound- and neural network-based models demonstrated potential as accessible and efficient options. AI improved detection of extranodal extension (ENE) and supported personalized treatment planning.

Conclusions: AI techniques, particularly radiomics and deep learning, hold significant potential in optimizing the evaluation of cervical lymph nodes in HNSCC. However, large-scale clinical implementation requires methodological standardization, external validation, and integration into real-world practice.

Study 3. Multimodality imaging of cervical lymphadenopathy: diagnostic value and clinical applications

Objectives: The article assesses the diagnostic performance and clinical applications of contemporary imaging modalities in detecting malignant cervical lymphadenopathy, emphasizing their role in early diagnosis, staging accuracy, and treatment planning.

Materials and Methods: A narrative review was conducted, including studies published between January 2015 and June 2025 in PubMed, Web of Science, and Google Scholar. Forty-five relevant articles were included, focusing on ultrasound, contrast-enhanced CT, MRI (including functional sequences), ^{18}F -FDG PET/CT, elastography, as well as emerging techniques (SPECT/CT, image fusion, PET/MRI)

Results: The results showed that conventional ultrasound remains the first-line method for evaluating superficial lymph nodes, with Doppler and elastography enhancing its diagnostic performance. Computed tomography and magnetic resonance imaging provide detailed assessment of deep lymph nodes, MRI standing out for its superior soft-tissue contrast and the additional value of functional sequences such as DWI and DCE. PET/CT contributes crucial metabolic information, particularly for the detection of occult metastases and systemic staging. No single modality is definitive when used in isolation, but their combination significantly increases diagnostic accuracy and optimizes surgical planning. Moreover, emerging technologies such as radiomics, image fusion, and artificial intelligence are expected to further refine diagnostic precision and support more personalized therapeutic strategies.

Conclusions: An integrated multimodal imaging approach optimizes the evaluation of cervical lymph node metastases. Future developments in functional imaging, quantitative analysis, and artificial intelligence may further enhance diagnostic precision and support personalized management strategies.

Study 4. Shear Wave Elastography for Distinguishing Cervical Lymph Node Malignancy: A Prospective, Observational Study

Objectives: The study aimed to assess the diagnostic value of shear wave elastography (SWE) in differentiating benign, lymphomatous, and metastatic cervical lymph nodes, with relevance for preoperative evaluation.

Materials and Methods: A single-center, prospective, observational study was conducted on adult patients with clinically suspicious cervical lymphadenopathy. All underwent conventional ultrasound and SWE (tissue stiffness in kPa), followed by histopathological confirmation via biopsy or neck dissection. Statistical analysis included univariate and multivariate logistic regression, ANOVA, and cross-validation.

Results: Seventy patients were enrolled, including 39 benign nodes, 14 with lymphoma, and 27 with metastasis. Maximum SWE values in benign nodes reached 35 kPa, significantly lower than lymphoma (≥ 40 kPa) and metastasis (≥ 50 kPa). Each 1 kPa

increase in stiffness was associated with a 3% higher risk of metastasis. The multivariate model (sex, SWE, long-axis diameter) achieved 85.3% accuracy, 88.9% sensitivity, and 78.6% specificity.

Conclusions: SWE is a promising tool for differentiating malignant cervical lymphadenopathy and shows clinical potential for preoperative staging. Its integration with conventional ultrasound may reduce invasive procedures and improve patient selection for tailored treatment.

GENERAL CONCLUSIONS

Cervical lymph node syndrome represents a central element in the evaluation of many oncological and inflammatory diseases, with a major impact on both diagnosis and patient prognosis. Accurate and early diagnosis of cervical lymphadenopathy is essential for staging, therapeutic decision-making, and disease monitoring. High-resolution ultrasound remains the first-line imaging method, providing detailed information on lymph node size, shape, echogenicity, and vascularization, while Doppler techniques add value by characterizing vascular patterns, an important criterion in differentiating benign from malignant nodes. Computed tomography is indispensable for assessing regional extension and anatomical relationships, with high sensitivity in detecting deep lymphadenopathy, whereas magnetic resonance imaging provides superior tissue contrast and multiplanar characterization, being particularly useful in complex inflammatory or tumoral contexts. PET/CT imaging offers essential functional and metabolic data, complementing morphological findings and enabling the detection of metastatic nodes with normal structural appearance. The integration of morphological criteria (size, long-to-short axis ratio, contour, necrosis) with functional criteria (radiotracer uptake, MRI diffusion, vascular flow) significantly increases diagnostic accuracy; however, no single method can provide all necessary information, making multimodal approaches the optimal standard. The results confirm the high value of ultrasound and CT as first-line diagnostic tools, supplemented by MRI and PET/CT in complex or inconclusive cases. Radiomics and artificial intelligence are emerging as innovative tools capable of identifying subtle patterns and standardizing imaging assessment, thereby overcoming human subjectivity, while machine learning algorithms may significantly enhance diagnostic precision through simultaneous analysis of large imaging and clinical datasets. Establishing a patient-tailored protocol

based on the optimal combination of imaging methods helps reduce unnecessary investigations and shortens the time to final diagnosis. The conducted research emphasizes the need for interdisciplinary collaboration among radiologists, oncologists, ENT surgeons, and pathologists for the proper integration of imaging results into therapeutic decision-making. Future directions should aim at validating modern techniques in large cohorts, developing predictive models based on artificial intelligence, and integrating them into clinical practice, with the ultimate goal of improving staging accuracy, treatment personalization, and patient prognosis.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE ASPECTS OF THE DOCTORAL RESEARCH

The originality of a doctoral thesis derives from the author's ability to provide new perspectives on a complex clinical problem and to propose solutions applicable in medical practice. In this case, cervical lymph node syndrome was analyzed through the lens of modern imaging investigations, with a focus on the potential of emerging technologies—radiomics and artificial intelligence—in optimizing diagnosis and differentiating between benign and malignant adenopathy. This work responds to the pressing need for standardization and improved diagnostic accuracy, given the fundamental role of nodal staging in head and neck oncology.

A defining element of the research originality is its interdisciplinary character. Unlike most existing studies focused on a single imaging modality or isolated pathology, this thesis evaluated the complementarity of ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, and PET-CT. This integrative approach enabled the design of protocols adapted to the individual clinical context, providing a broader perspective on the utility and limitations of each method.

An essential contribution lies in the systematization of morphological and functional criteria used in diagnosing cervical adenopathy. Parameters such as nodal size, long-to-short axis ratio, contour characteristics, echogenicity, necrosis, or vascularization patterns were comparatively analyzed and correlated with clinicopathological data, leading to the validation of combinations with high predictive value.

The thesis also promotes the concept of multimodal analysis. Demonstrating that integrating information from various imaging techniques—such as ultrasound combined with Doppler, CT with PET, or MRI with diffusion—significantly increases

diagnostic sensitivity and specificity represents clear alignment with evidence-based medicine trends.

Another major innovative aspect is the introduction of radiomics in lymph node assessment. The automated extraction of quantitative parameters from images, beyond the visual perception of the radiologist, allowed the identification of correlations between textural descriptors and the benign or malignant nature of adenopathy. This method opens new research directions for risk stratification and personalized therapeutic strategies.

The integration of artificial intelligence in imaging analysis represents another notable contribution. Applying machine learning algorithms for the classification of cervical adenopathy demonstrated accuracy comparable to or even higher than traditional evaluation, supporting the potential of AI as a decision-support tool for radiologists and clinicians while reducing inter-observer variability.

In addition, an integrated imaging protocol was proposed, defining clear stages in the evaluation of cervical lymph node syndrome: the use of Doppler ultrasound as a first-line method, completion with CT for regional mapping, MRI in complex cases, and PET-CT for metabolic characterization and detection of occult metastases. This algorithm, based on objective data and practical experience, has immediate applicability and may serve as a foundation for future clinical recommendations.

The research is distinguished by correlating imaging findings with histopathological results obtained through biopsies or postoperative examinations, strengthening the real predictive value of the applied criteria. Moreover, by including clinical and paraclinical factors in evaluation algorithms, the thesis contributes to the development of personalized medicine, optimizing the diagnostic pathway according to individual patient characteristics.

Innovation is also reflected in exploring the synergy between radiomics and artificial intelligence. The extraction of quantitative imaging parameters and their classification through machine learning algorithms provide an objective and reproducible tool for differential diagnosis of adenopathy, paving the way for the implementation of computer-assisted diagnostic systems in clinical practice.

The contribution of this work is also reflected in the scientific literature through a critical analysis of existing studies, identification of knowledge gaps, and the proposal of research directions that remain underexplored. Furthermore, the results have direct clinical benefits: reducing unnecessary biopsies, improving diagnostic accuracy, enabling accurate oncological staging, and optimizing therapeutic decision-making.

The thesis explicitly promotes interdisciplinary collaboration among radiologists, oncologists, ENT surgeons, and pathologists, emphasizing the importance of integrating imaging results into therapeutic decisions. At the same time, through its systematic approach and introduction of emerging concepts such as radiomics and AI, this research constitutes a valuable educational resource for training future generations of specialists.

From a methodological perspective, the thesis stands out by combining established imaging techniques with innovative digital analysis methods, a combination rarely encountered in the national literature. Looking forward, the development directions outlined by this work include validating AI algorithms on large cohorts, integrating them into PACS infrastructure, developing predictive models applicable in real time, and, in the long term, implementing the concept of the “digital hospital,” in which AI-assisted imaging diagnosis becomes the clinical standard.