Response Criteria in Oncologic Imaging: Review of Traditional and New Criteria[1]

TEMEL TIRKES, MD; MARGARET A. HOLLAR, DO; MARK TANN, MD; MARC D. KOHLI, MD; FATIH AKISIK, MD; KUMARESAN SANDRASEGARAN, MD

***RADIOGRAPHICS*, SETEMBRO-OUTUBRO 2013**

Catarina Oliveira

Internato complementar em Radiologia - 3º ano

CHUC – Serviço de Imagem médica

Introdução e objectivos

- A monitorização da resposta terapêutica é uma das principais funções da avaliação imagiológica em oncologia;

- É cada vez mais importante distinguir precocemente quais os doentes que respondem e os que não respondem às terapêuticas instituídas.

Introdução e objectivos

Os primeiros critérios propostos para a avaliação padronizada da resposta terapêutica em ensaios clínicos:

- **1981** - Critérios da World Health Organization (**WHO**);
- **2000** - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (**RECIST 1.0**);

- Ambos desenvolvidos na era da terapêutica citotóxica e baseados na alteração **dimensional** do tumor.

Introdução e objectivos

- O uso isolado do critério dimensional revelou várias limitações, sobretudo quando aplicada a neoplasias tratados com terapêuticas dirigidas.

Combinação:

- critérios dimensionais
- critérios morfológicos
- critérios metabólicos

específicos de cada neoplasia.

Introdução e objectivos

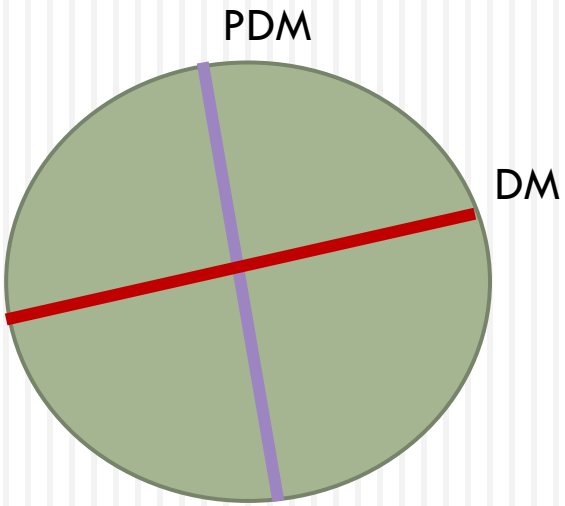
- *Neste artigo são discutidos uma variedade de critérios tradicionais e novos para a avaliação da resposta terapêutica tumoral.*

Critérios WHO

- 1981 – primeiros critérios para avaliação resposta tumoral;

Baseados na *soma do produto dos diâmetros* (SPD):

- diâmetro máximo (DM);
- diâmetro perpendicular ao diâmetro máximo (DPM).



$SPD = (DM_1 x PDM_1) + (DM_2 x PDM_2) + ...$

Critérios WHO

- Quatro grupos :
  (a) **Resposta completa** - tumor não detectável (4 semanas);

  (b) **Resposta parcial** - redução ≥50% na SPD (após 4 semanas);

  (c) **Progressão da doença -** aumento ≥25% no tamanho tumoral em uma ou mais lesões;

  (d) **Doença estável** (nem resposta completa, parcial ou progressão).

Critérios WHO

- **Limitação:**
  - Os tumores podem facilmente ser classificados como em progressão, já que alterações mínimas no diâmetro, podem levar a alterações significativas no SPD:
    - ex: um aumento de 12% em cada diâmetro, resultaria num aumento de 25% no tamanho total do tumor.

- Para além disso não definiam o número de lesões a medir, nem qual o tamanho mínimo da lesão.

RECIST 1.0

- 2000
- Baseados num estudo retrospectivo (569 doentes)

- **Aspectos chave:**
  - Utilização de apenas uma dimensão: maior diâmetro
    - Soma dos maiores diâmetros (SMD);
  - Definição do tamanho mínimo da lesão mensurável (TC>1cm);
  - Número de lesões a medir (máximo de 10 lesões, 5 por órgão);
  - Indicações da sua aplicação em técnicas de imagem recentes;

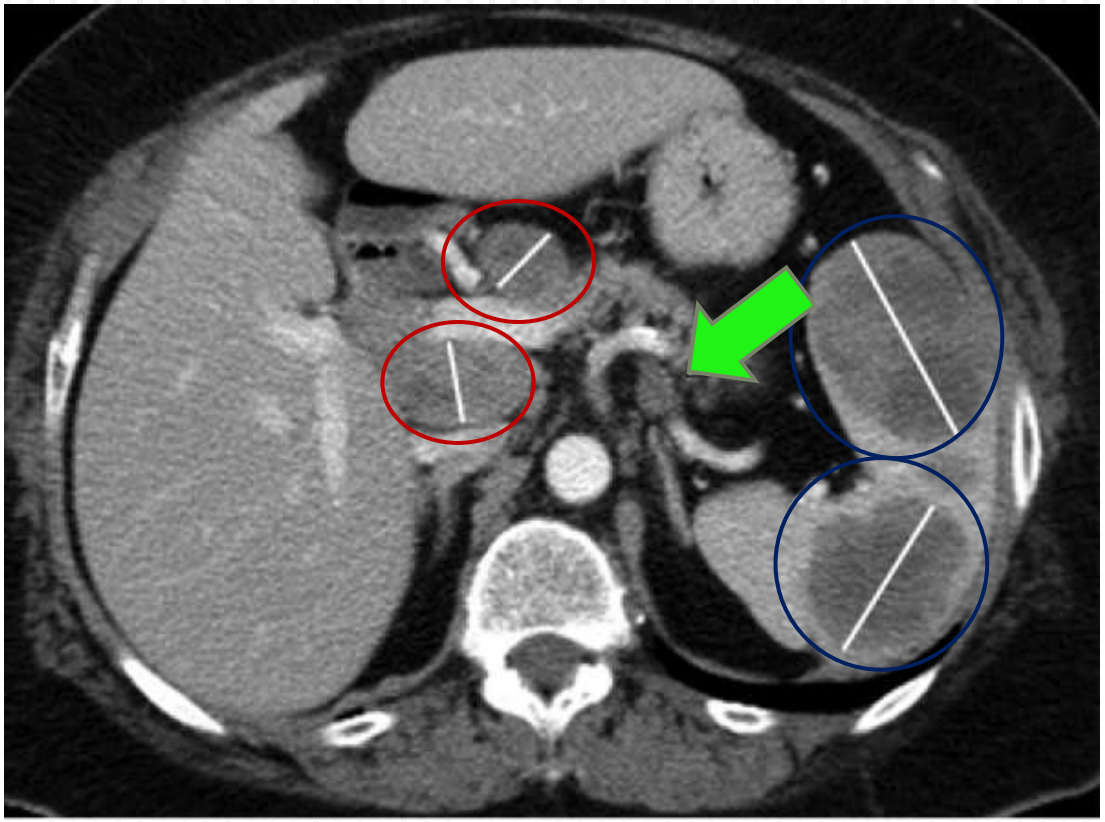
- **Progressão da doença:**
  - Aparecimento de novas lesões ou aumento ≥ **20%** da SMD.

RECIST 1.1

- 2009
- Estudo retrospectivo (6500 pacientes)

- **Principais alterações:**
  - SMD : **maior** eixo das lesões não ganglionares e **menor** eixo nos gânglios.
  - Definição de lesão mensurável:
    - Maior eixo superior a 1cm, excepto gânglios - **menor** eixo superior a 1,5cm.
  - Lesões-alvo: Máximo de **5** lesões, **2** por órgão;

RECIST 1.1



Mulher, 57anos, com melanoma metastático.

Numero lesões totais: 3 lesões esplénicas e 3 lesões ganglionares.

- RECIST 1.1:

  Apenas 2 lesões por órgão
  Avaliação maior diâmetro

  2 lesões ganglionares mensuráveis (menor eixo superior a 1,5cm);

  O terceiro gânglio tem dimensões inferiores ao considerado mensurável – **não** deve ser considerado lesão alvo (seta).

RECIST 1.1

- A maioria das lesões deve ser medida no plano axial à excepção dos tumores em localização paraespinhal:
  - Planos coronal e sagital nos estudos TC se a matriz for isotrópica ou estudo RM.

Mulher, 56 anos, com massa intramedular - RM, Sequência ponderada em T2 no plano sagital.

RECIST 1.1

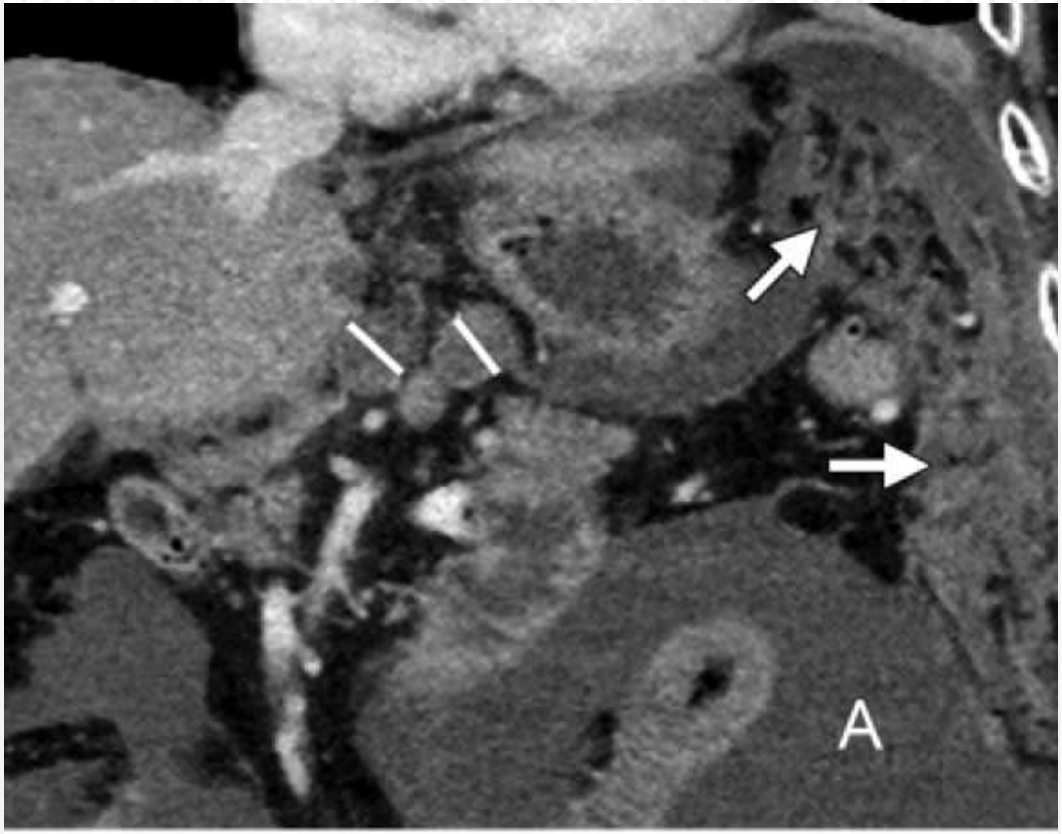
- A TC ou a RM podem ser recomendadas para avaliar o *componente de tecidos moles* das lesões líticas ou mistas, desde que cumpram os critérios mencionados;
- Lesões blásticas - não mensuráveis;
- As lesões sólidas e não as quísticas devem ser escolhidas;
- As lesões alvo localizadas em áreas irradiadas, devem ser consideradas **não** mensuráveis, excepto se houver variação no tamanho da lesão.

RECIST 1.1

- As <u>metástases peritoneais</u>:
  - Margens indefinidas;
  - Podem estar obscurecidas pela presença de ascite,
  - Avaliação nos estudos de seguimento difícil;

Devem ser consideradas **não** mensuráveis.

- Os gânglios se superior a 1,5cm de menor eixo podem ser consideradas lesões alvo.



Homem, 66 anos com adenocarcinoma colo-rectal metastizado.

RECIST 1.1

- Massa circunferencial envolvendo a parede intestinal.

Não mensurável:
Dependência de uma víscera oca e o seu maior diâmetro é de difícil definição no plano axial.

Doente 67 anos com adenocarcinoma infiltrativo do cego.

RECIST 1.1

- Se as lesões não ganglionares fragmentarem, o maior diâmetro de cada uma das lesões fragmentadas deve ser somado para calcular o maior diâmetro da lesão alvo;
- De igual forma, se as lesões se aglomerarem deve ser mantido um plano entre elas e avaliar cada lesão individualmente.
- Se elas se aglomerarem completamente – medir o maior eixo da lesão resultante.

Mulher 43 anos com história de carcinoma do ovário metastizado.

RECIST 1.1

Aparecimento de novas lesões (progressão da doença):

- O seu achado deve ser contudo inequívoco, ou seja não atribuível :
  - A diferenças na aquisição da imagem;
  - Alteração no método de estudo;
  - Alterações que não sejam tumorais;

- Novas lesões *equívocas* (ex: demasiado pequenas):
  - Devem ser seguidas para avaliar se realmente representam novas lesões;
  - Pode ser necessária a incorporação de estudos FDG-PET para avaliar a presença de novas lesões.

RECIST 1.1

Considerações imagiológicas:

- Aquisição protocolada de estudos;
- Espessura de 5mm ou menos nos estudos TC;
- TC torácica, abdominal e pélvica deve ser adquirida de forma contígua na área anatómica de interesse;

- Administração de dose e fluxo consistentes de contraste;
- Geralmente uma fase após contraste é suficiente;
- Estudos multifásicos apresentam apenas benefício em determinados tumores hipervasculares: (ex, CHC ou tumores neuroendócrinos).

RECIST 1.1

- **RM:**
  - Mais dispendioso e menos acessível;
  - Maior variabilidade na aquisição - impacto na avaliação e medição da lesão, devendo ser utilizado idealmente o mesmo protocolo e hardware.

- **Ecografia:** *Não* deve ser utilizada – subjectivo e dependente do operador;

- **Radiografia torácica:** aceitável nas lesões envolvidas por parênquima pulmonar normal, mas não recomendado (pouco sensível).

RECIST 1.1

Limitações

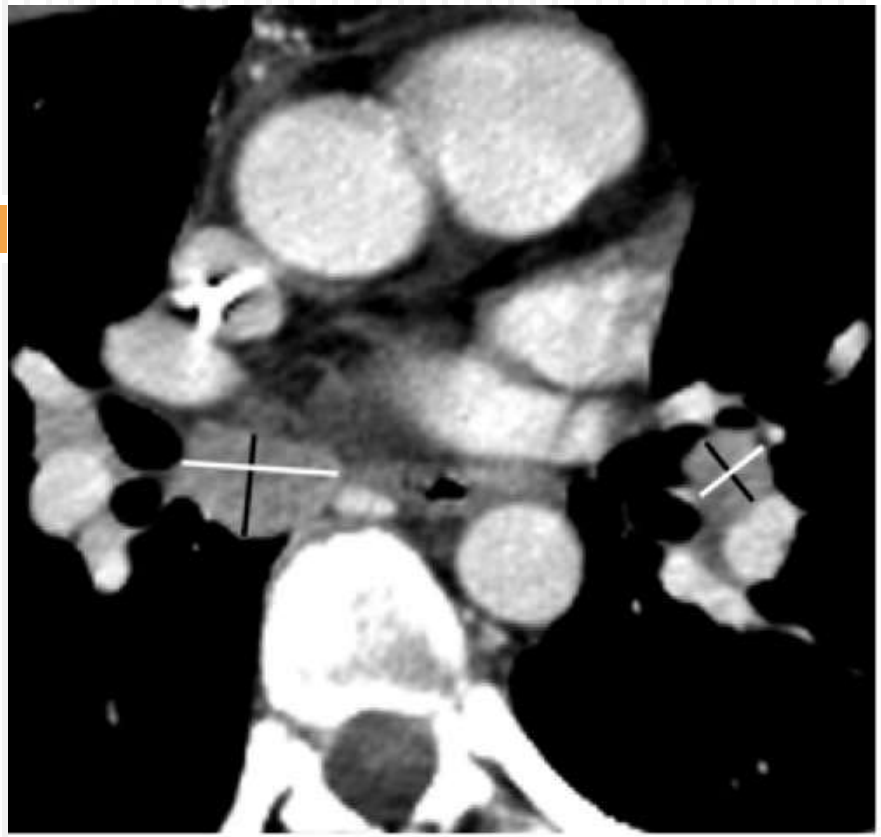
- Único critério dimensional;
- Variablidade das medições efetuadas em TC:
  - Inter e intraobservador;

- Avaliação limitada em lesões mal definidas ou irregulares (sobretudo lesões da medula óssea).

Table 2
Summary of Key Changes for WHO, RECIST 1.0, and RECIST 1.1 Criteria

Criterion	WHO	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Definition of "measurable" lesions	Should be measurable in two dimensions, no minimum lesion size	Minimum size = 10 mm at spiral CT, 20 mm at conventional CT	Minimum size = 10 mm at CT
Method of measurement	SPD	Longest diameter	Longest diameter (except in lymph nodes)
Lymph nodes	Unspecified	Unspecified	Short axis: target lesions ≥15 mm, nontarget lesions = 10–15 mm, nonpathologic lesions <10 mm
Definition of progressive disease	≥25% increase in SPD	20% increase in SLD or new lesions, unequivocal progression considered to indicate progressive disease	>20% increase in SLD; ≥5-mm increase in size; new lesions; detailed description of unequivocal progression
Number of lesions measured	N/A	10 lesions (≤5 in any one organ)	Five lesions (≤2 in any one organ)
New lesions	N/A	N/A	Provides guidance as to when a lesion is considered new (ie, representative of progressive disease)
Guidance for imaging studies	N/A	CT, MRI, chest radiography	CT, MRI, FDG PET

Note.—MRI = MR imaging, N/A = not applicable.



Estudo base:
WHO SPD = 455

RECIST 1.0 SLD = 35 mm

RECIST 1.1 SLD = 28 mm.

Após tratamento:
WHO – SPD=569 (↑25%) – Doença progressiva

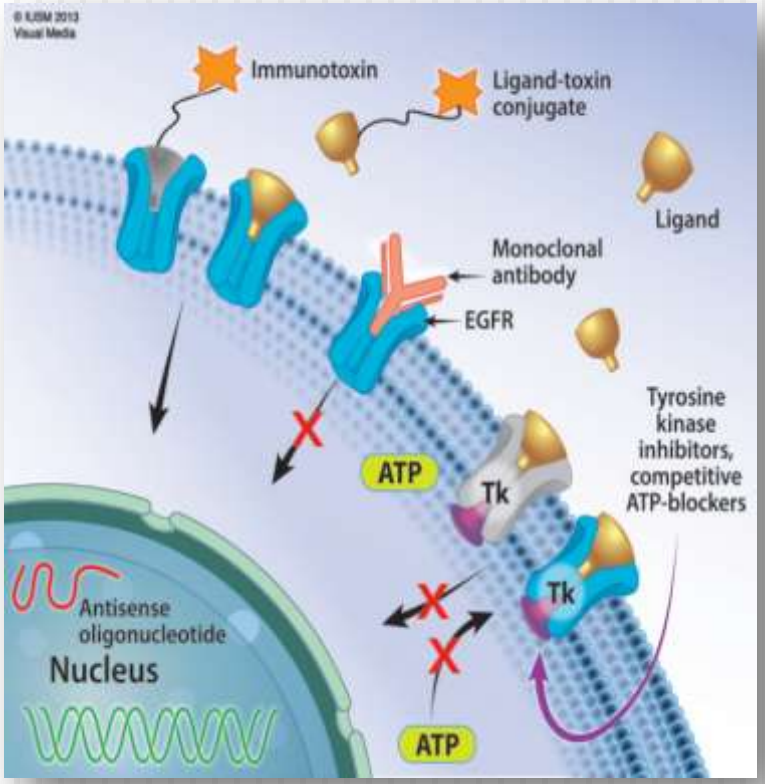
RECIST 1.0 – SMD=39 mm (↑11%) – Doença estável

RECIST 1.1 – SMD=33 mm (↑18%) – Doença estável

Critérios de Resposta/terapêuticas dirigidas

- As terapêuticas dirigidas bloqueiam o crescimento e disseminação tumoral ao interferirem com moléculas específicas envolvidas nesses processos:
  - Induzem a apoptose ou travam a progressão;

- **Exemplos:**
  - Inibidores da tirosina cinase:
    - Imatinib - GIST;
  - Anticorpos monoclonais.



Critérios de Resposta/terapêuticas dirigidas

Diferenças na actuação das terapêuticas

Diferenças nos achados radiológicos:

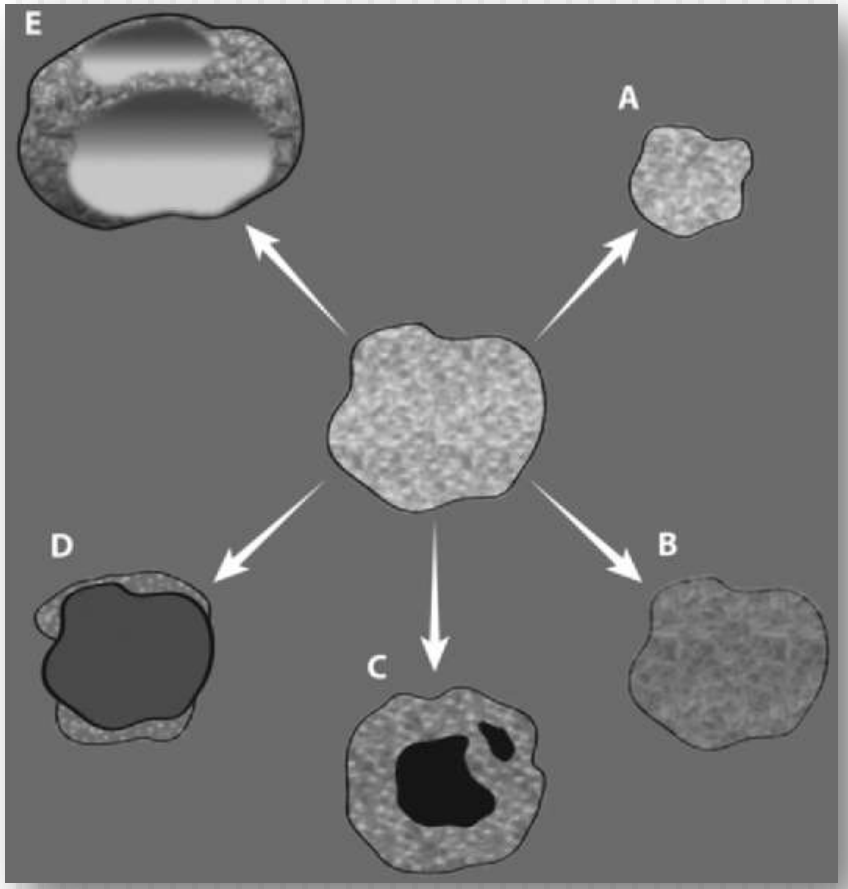
A. Diminuição na vascularização da lesão com ou sem alteração significativa de tamanho;

B. Estabilização dimensional da lesão;

C. Cavitação (tumores pulmão);

D. Alterações quísticas;

E. Hemorragia intratumoral com ou sem alteração dimensional.



GIST - Imatinib

- Durante o tratamento com imatinib, o tumor geralmente diminui de tamanho;

- A diminuição do tamanho do tumor é mínima durante as fases iniciais, enquanto que as alterações das características internas ***(atenuação, nodularidade, número de vasos)*** são mais exuberantes;

- Para além disso, pode ocorrer aumento dimensional não tumoral:
  - Hemorragia interna, necrose ou degenerescência mixóide.

Critérios de resposta Choi

Critérios de resposta Choi

- **Resposta parcial:**
  - Tamanho (diminuição ≥10%)
  - **Atenuação** (diminuição de ≥15%)

- **Doença progressiva:**
  - Aumento pelo menos 10% no SMD (se não cumprir critério de resposta parcial na avaliação da atenuação);
  - *A recorrência pode ocorrer **sem** alteração do tamanho do tumor.*

- Excelente indicador de prognóstico em termos de sobrevida sem doença.

Critérios de resposta Choi

- **Introdução do estudo FDG-PET:**
  - Alta sensibilidade na deteção precoce de resposta e na predição de resposta a longo prazo nos pacientes com doença metastática;
  - Boa correlação entre a resposta baseada na dimensão tumoral, atenuação em TC e o SUV máximo (SUVmax) no estudo FDG-PET .

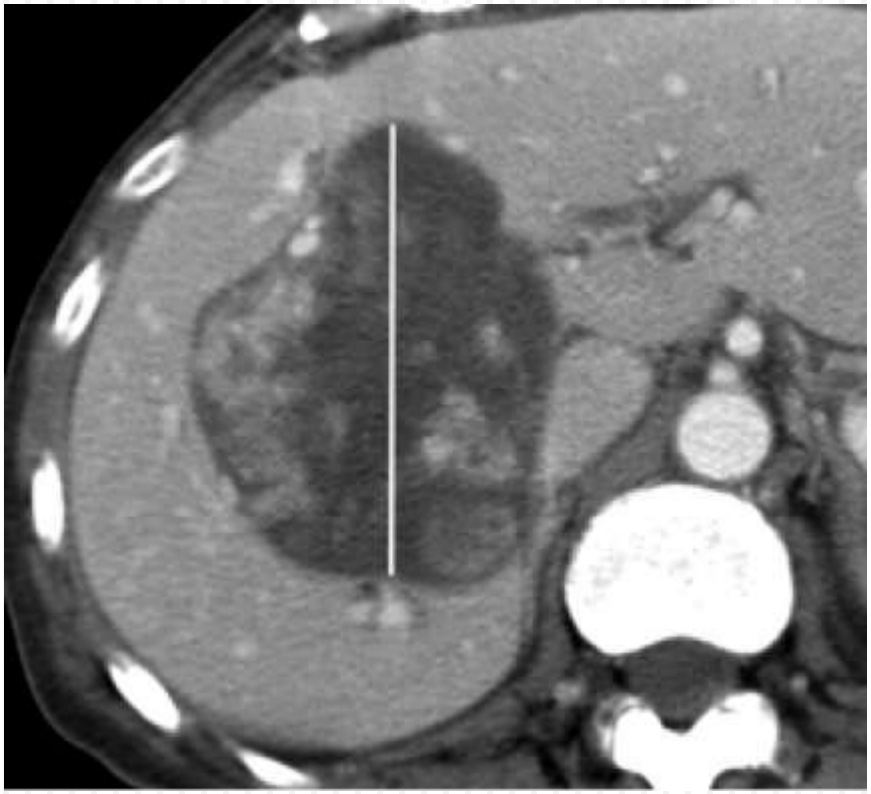
Critérios de resposta Choi

- **Redefinição da resposta parcial:**
  - Diminuição de 70% ou SUVmax <2,5 relativamente ao estudo base;

- No entanto:
  - Técnica menos acessível;
  - Até 21% dos tumores, a captação de glucose no estudo pré-tratamento **não** é suficiente para ser detetado.

Critérios de resposta Choi

- Lesão alvo:
  - Maior lesão hepática;
  - Medido o maior diâmetro da lesão;
  - Realce interno vascular.

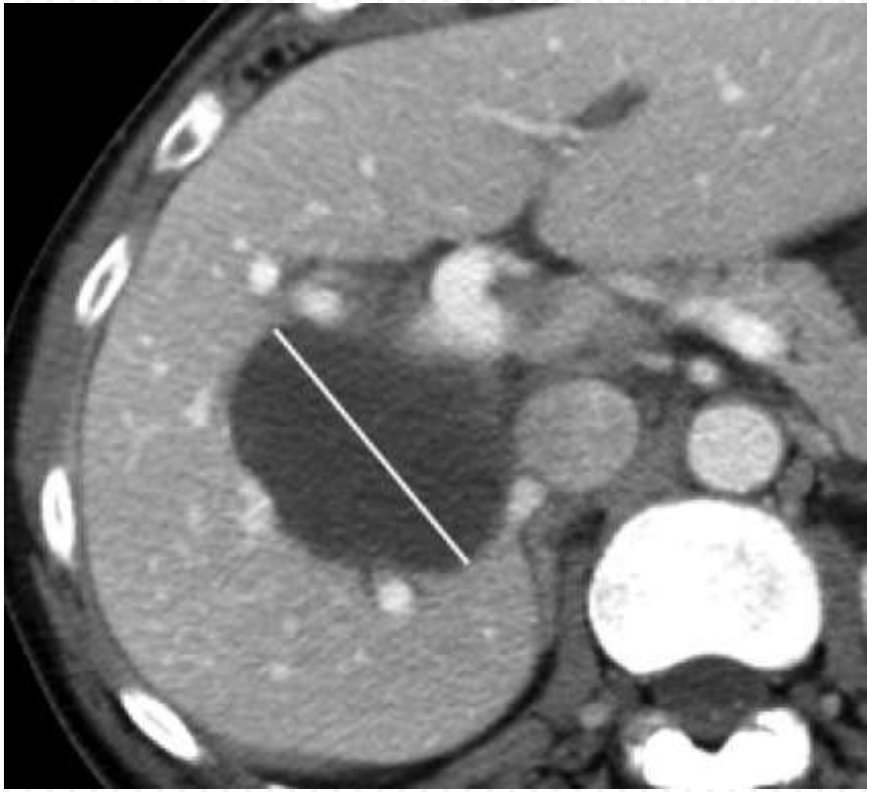


Mulher, 60 anos com história de GIST metastizado.

Critérios de resposta Choi

Após terapêutica dirigida:

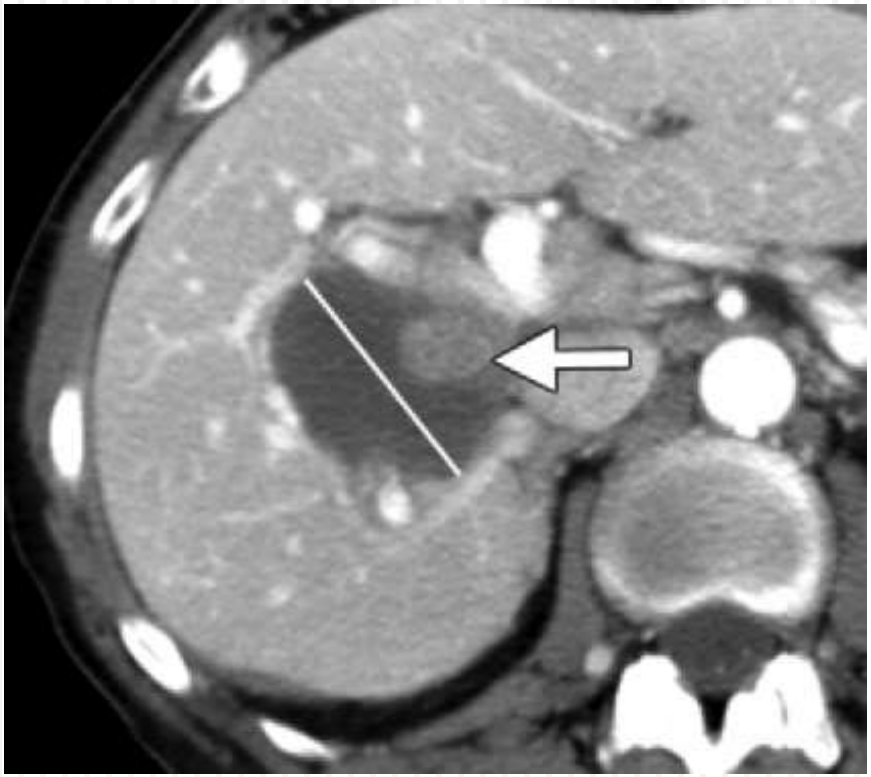
- Lesão alvo:
  - Diminuição em 38% do maior diâmetro axial;
  - Diminuição em 61% na atenuação da lesão;
- Critérios RECIST e Choi:
  - Resposta parcial.



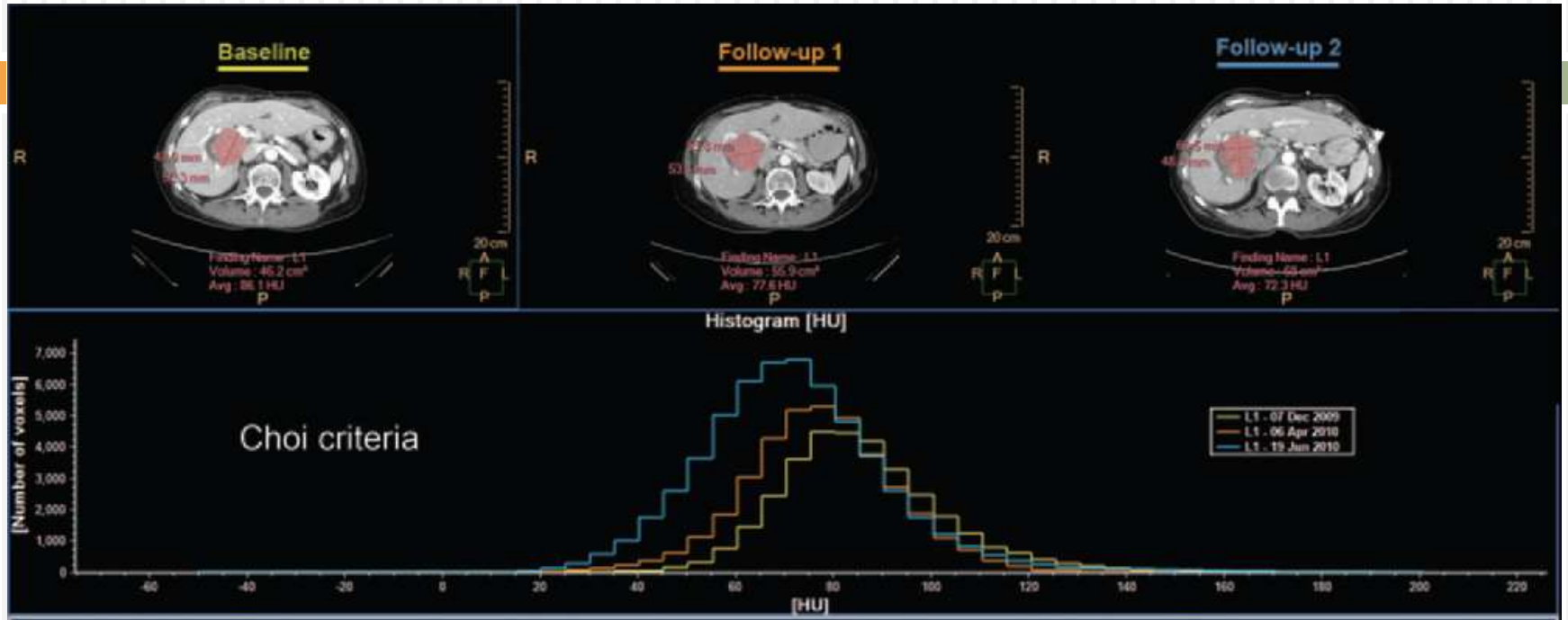
Mulher, 60 anos com história de GIST metastizado.

Critérios de resposta Choi

- Seguimento:
  - Diminuição em 49% das dimensões;
  - Aumento da atenuação no tumor;
  - RECIST - resposta parcial;
  - *Critérios de resposta Choi – Progressão da doença.*



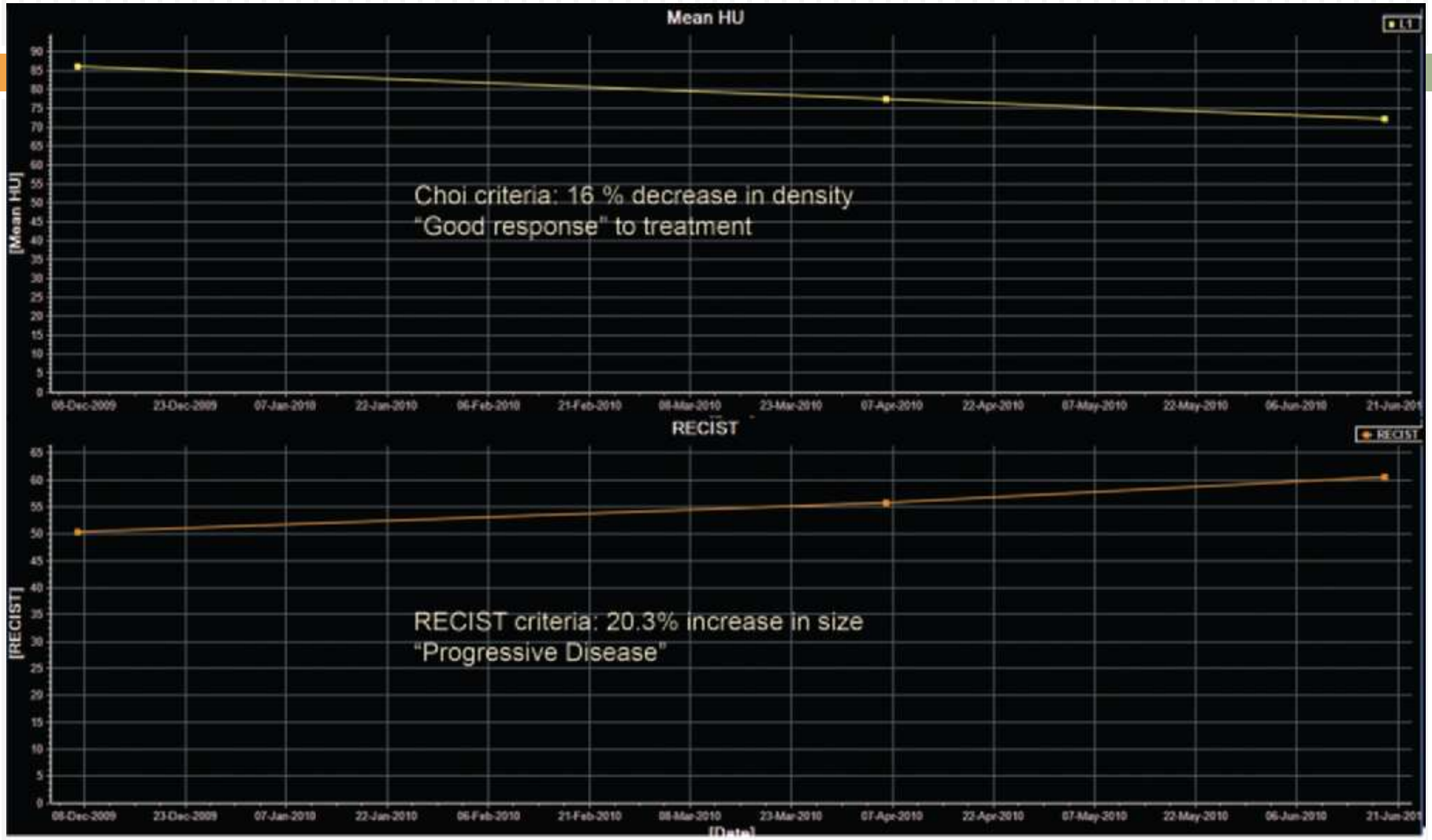
Mulher, 60 anos com história de GIST metastizado.



Lesions Summary Table

Lesion Name	Study Date	Long Axis (mm)	Volume (cm³)	Mean HU
L1 (tumor)	07 Dec 2009 (B)	50.3	46.206	86.1
	06 Apr 2010	55.8 (+10.9%)	55.936 (+21.1%)	77.6 (-9.9%)
	19 Jun 2010	60.5 (+20.3%)	67.979 (+47.1%)	72.3 (-16%)
Total	07 Dec 2009 (B)	50.3	46.206	86.1
	06 Apr 2010	55.8 (+10.9%)	55.936 (+21.1%)	77.6 (-9.9%)
	19 Jun 2010	60.5 (+20.3%)	67.979 (+47.1%)	72.3 (-16%)
RECIST	07 Dec 2009 (B)	50.3		
	06 Apr 2010	55.8 (+10.9%)		
	19 Jun 2010	60.5 (+20.3%)		

Multimodality tumor-tracking software Intellispace Portal (Philips Healthcare, Best, the Netherlands)


Mean HU
[Mean HU]
Choi criteria: 16 % decrease in density
"Good response" to treatment
RECIST
[RECIST]
RECIST criteria: 20.3% increase in size
"Progressive Disease"
[Date]

b

Critérios de resposta Choi

- Tentativa de aplicação dos critérios Choi em outros tumores:
  - *Carcinomas de células renais* metastáticos tratados com *sunitinib*;
  - *Sarcomas* de tecidos moles tratados com quimio e radioterapia.

CHC - terapêuticas dirigidas

- 2000
- American Association for the Study of Liver Diseases

Aspecto chave:

- Tumor viável – apresenta captação de contraste durante a fase arterial nos estudo TC ou RM.

Critérios RECIST modificados (mRECIST)

mRECIST

- As lesões devem ser medidas na **fase arterial;**
  - Importância da optimização e consistência dos protocolos de aquisição da imagem na fase arterial (TC ou RM);
  - A fase de equilíbrio pode ser útil mas não é obrigatória.

- **Definição de lesão mensurável -** critérios RECIST.

mRECIST

- *CHC tipo infiltrativo* - lesão **não** alvo, se não for bem definida e não for possível a medição exacta;

- *Trombose portal maligna* - lesão **não** mensurável, já que o tumor viável pode estar obscurecido pela presença de trombo.

mRECIST

Resposta completa - desaparecimento do realce na fase arterial em todas as lesões alvo .

Progressão da doença: aparecimento de novas lesões:

- Deve ser superior a 1cm;
- Padrão de realce típico (hipervascular na fase arterial e *washout* na fase portal ou tardia);

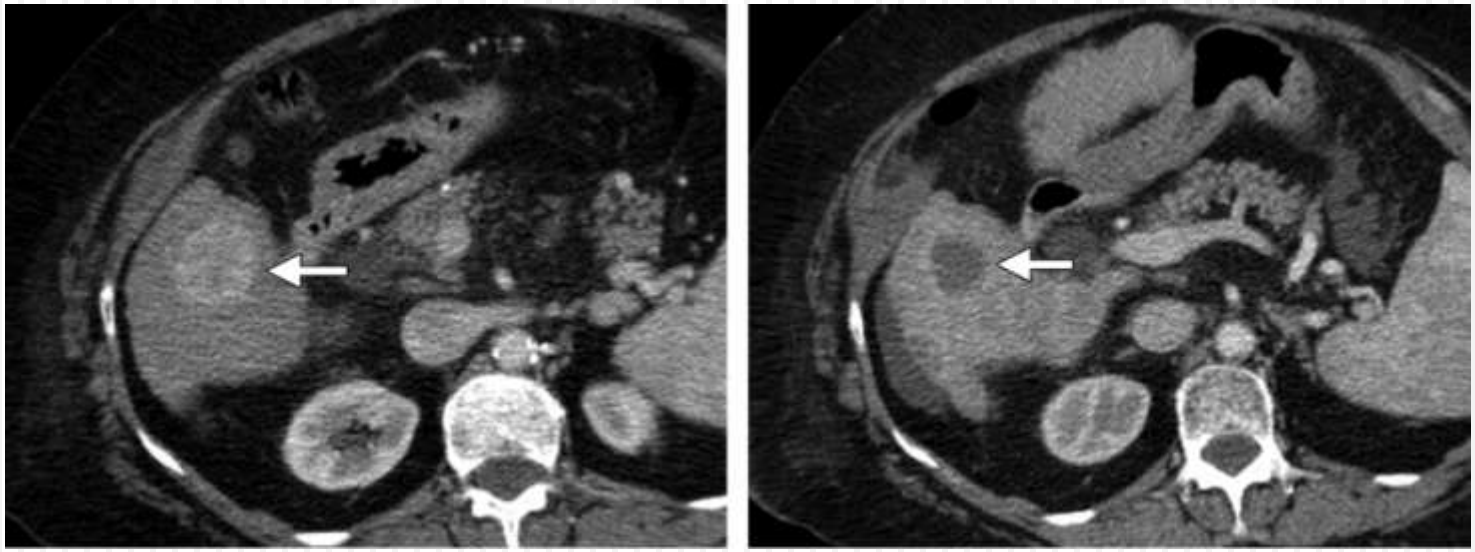
Lesões equívocas devem ser monitorizadas.

mRECIST

A) Lesão hipervascular;

B) 6 semanas após terapêutica com esferas de vidro com Y90 – perda da vascularização do tumor:

- mRECIST - Resposta completa;
- RECIST - Diminuição 22% do tamanho – Doença estável.



Mulher, 76 anos com cirrose complicada com CHC.

Avaliação metabólica

- Actualmente, algumas terapêuticas têm acção citostática e não *citocidal*;

- Uma boa resposta pode estar associada a diminuição do ***metabolismo***, sem redução significativa do tamanho.

- **2009:** **PERCIST** - *Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors*

PERCIST

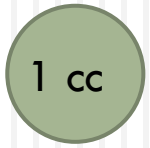
- **Método quantitativo:**
  - Preferencial
  - Medição consistente e fidedigna da actividade tumoral

  - Preparação dos pacientes e qualidade de aquisição equivalentes:
    - Equipamento;
    - Doses injectadas de FDG;
    - Tempos de captação;
    - Parâmetros de reconstrução;

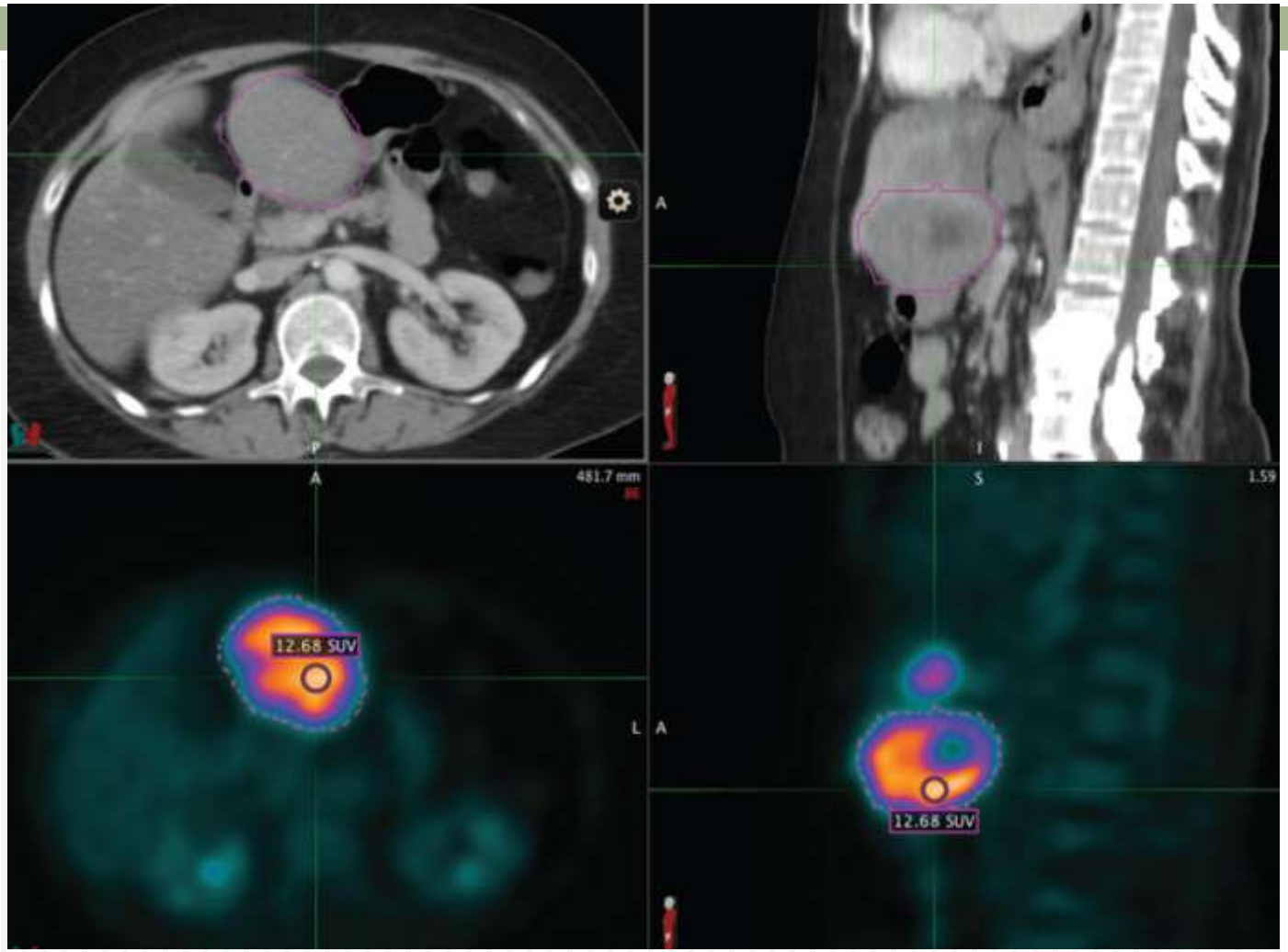
    - Técnica de medição equivalente e normalização do SUV.

PERCIST

- **Normalização SUV:**
  - Índice de massa corporal e não apenas peso;
  - Região de interesses de dimensão fixa de 1-cm^3 (ou 1,2cm de diâmetro) centrada na área de maior captação do tumor.



PERCIST



Medição SUV com recurso a software tumor-tracking (MIM Software, Cleveland, Ohio).

PERCIST

Número de lesões:

- Não existem recomendações definitivas acerca do número de lesões a medir;
- Mas recomenda-se recolha em 5 lesões (base dados).

Intervalos terapêutica/estudo de FDG-PET;

- Pelo menos 10 dias entre a última sessão de quimioterapia;
- 8–12 semanas após radioterapia.

PERCIST

- **Resposta metabólica completa:**
  - Desaparecimento visual da captação em todas as lesões;
- **Resposta metabólica parcial:**
  - Diminuição de 0,8 unidades (>30%) do pico SUVn entre a lesão mais captante no estudo base e a lesão mais captante após tratamento – ***que podem não ser a mesma!***
- **Progressão metabólica da doença:**
  - Aumento de 0,8 unidades (>30%) no pico SUVn ou aparecimento de novas lesões.

Critérios PERCIST

- **Limitações:**
  - Padronização das aquisições entre centros e tipos de tumores;
  - Variabilidade nos tempos de avaliação após tratamento;
  - Avaliação quantitativa da captação FDG difícil;

PERCIST

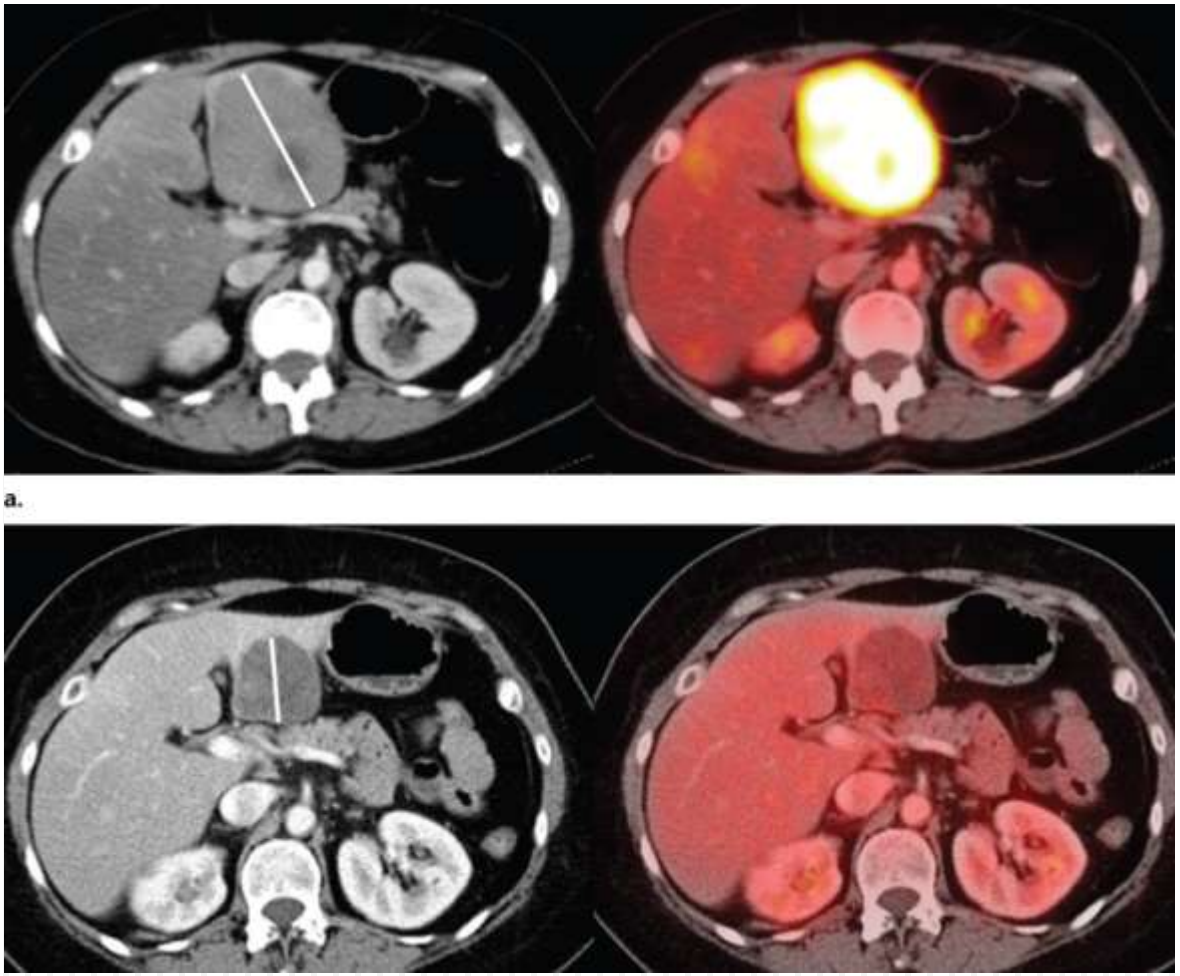
a) Estudo de base: Lesão 7.2 cm;

b) Após 2 meses do tratamento: 4.3 cm, sem actividade metabólica

RECIST - resposta parcial

PERCIST – resposta metabólica completa

O tumor **não** recorreu durante pelo menos 2 anos de seguimento.



Mulher, 69 anos com Gist metastizado

Comparison of WHO, RECIST 1.1, Choi, mRECIST, and PERCIST Tumor Response Criteria

Response	WHO*	RECIST 1.1	Choi†	mRECIST‡	PERCIST§
Complete response	No lesions detected for at least 4 weeks	Disappearance of all target lesions or lymph nodes <10 mm in the short axis	Disappearance of all target lesions	Disappearance of arterial phase enhancement in all target lesions	Disappearance of all metabolically active tumors
Partial response	≥50% decrease in SPD (confirmed at 4 weeks)	>30% decrease in sum of longest diameters (SLD) of target lesions	≥10% decrease in tumor size or ≥15% decrease in tumor attenuation at computed tomography (CT); no new lesions	>30% decrease in SLD of "viable" target lesion (arterial phase enhancement)	>30% (0.8-unit) decline in SUL peak between the most intense lesion before treatment and the most intense lesion after treatment
Progressive disease	≥25% increase in SPD in one or more lesions; new lesions	>20% increase in SLD of target lesions with an absolute increase of ≥5 mm; new lesions	≥10% increase in SLD of lesions; does not meet the criteria for partial response by virtue of tumor attenuation, new intratumoral nodules, or an increase in the size of the existing intratumoral nodules	>20% increase in SLD of "viable" target lesion (arterial phase enhancement)	>30% (0.8-unit) increase in SUL peak or confirmed new lesions
Stable disease	None of the above	None of the above	None of the above	None of the above	None of the above

Note.—SUL = lean body mass–normalized standardized uptake value (SUV).
*Measurements are calculated as the SPD.
†Used for GIST.
‡Modified RECIST (used for HCC).
§Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors, used with 2-[fluorine 18]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET). The four response categories are complete metabolic response, partial metabolic response, progressive metabolic disease, and stable metabolic disease.

Linfomas malignos

- A presença de massas que não regridem completamente devido a fibrose residual ou necrose não implica necessariamente viabilidade tumoral;

- 1997

Critérios de resposta Cheson

Critérios de resposta Cheson

- Revistos em 2007 :
  - Avanços no tratamento
  - Avaliação imagiológica

- **Principais alterações:**

  (a) Descontinuação da cintigrafia com gálio em favor da PET;

  (b) Inclusão da avaliação com a citometria de fluxo e imunohistoquímica.

Critérios de resposta Cheson

- **Numero de lesões:** 6 adenopatias ou massas;
- **Tamanho mínimo da lesão alvo:**
  - Limite de 1,5cm para inclusão nas lesões alvo;
- **Resposta parcial:**
  - Diminuição da actividade metabólica ou do SPD em pelo menos 50%;
- **Resposta completa:**
  - Todas os gânglios captantes (FDG-PET) com menos de 1,5cm;
  - A presença de massa residual após tratamento, se **não** revelar captação no estudo (FDG –PET), não impede a classificação de resposta completa.

Critérios de resposta Cheson

Table 4
Definitions of Treatment Response According to Cheson Criteria

Response	Nodal Masses	Spleen and Liver	Bone Marrow
Complete response	All previously enlarged FDG-avid or PET-positive lymph nodes regressed to normal size (≤1.5 cm in greatest diameter)	Regressed in size and not palpable at physical examination, disappearance of nodules	Clearance of infiltrate at repeat biopsy; if findings at morphologic analysis are indeterminate, immunohistochemical findings should be negative
Partial response	≥50% decrease in SPD of up to six largest dominant masses, no increase in size of other nodes; FDG avid or PET positive before therapy, one or more nodes PET positive at previously involved site, or variably FDG avid or PET negative with regression at CT	≥50% decrease in SPD of nodules, no increase in size of liver or spleen	Irrelevant if findings are positive before therapy, cell type should be specified
Stable disease	FDG avid or PET positive before therapy, PET positive at prior sites of disease and no new sites at CT or PET, or variably FDG avid or PET negative with no change in size of previous lesions at CT	. . .	. . .
Relapse or progressive disease	Appearance of one or more new lesions >1.5 cm in any axis, ≥50% increase in SPD of more than one node, or ≥50% increase in the longest diameter of a previously identified node >1 cm in the short axis; lesions PET positive if FDG-avid lymphoma or PET positive before therapy	>50% increase from nadir in SPD of any previous lesions	New or recurrent involvement

Melanoma / Ipilimumab

- **Ipilimumab:** anticorpo monoclonal que bloqueia o antigenio 4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) utilizado no tratamento do melanoma:
  - A resposta completa, parcial ou estabilidade da doença podem ser alcançados, mesmo após um aumento inicial do tumor.

Doentes com estáveis e sem deterioração dos valores laboratoriais:

Repetição do estudo imagiológico antes da confirmação da progressão da doença.

IrRC

- 2004 /2005
- Cancer Vaccine Consortium in collaboration with the International Society of Biologic Therapy of Cancer

Immune-related Response Criteria (IrRC)
Doentes com melanoma tratados com Ipilimumab.

IrRC

- Medição do **SPD** de todas as lesões alvo:
  - Máximo de 10 viscerais e 5 cutâneas;
  - Até 5 por órgão.

- Em cada estudo:
  - É calculado o SPD das lesões alvo e das *novas* lesões mensuráveis.

IrRC

- A principal diferença (WHO /IrRC):
  - WHO - novas lesões implicava progressão da doença;
  - Segundo os IrRC isso não ocorre.

WHO versus IrRC Criteria

Response	WHO	IrRC
Complete response	Disappearance of all lesions at two consecutive observations ≥4 weeks apart	Disappearance of all lesions (including nonindex lesions) at two consecutive observations ≥4 weeks apart, no new nonmeasurable disease
Partial response	50% decrease in SPD of all lesions (confirmed at 4 weeks)	50% decrease in tumor burden (confirmed at 4 weeks)
Progressive disease	25% increase in SPD or new lesions (measurable or nonmeasurable)	25% increase in tumor burden (confirmed at 4 weeks), new measurable lesions included within tumor burden
Stable disease	None of the above	None of the above

Estudos prospectivos são necessários para avaliar o impacto a sobrevida global.

Novas perspectivas

- A radiologia tem de continuar a adaptar-se aos novos conceitos de resposta tumoral;
- Com o surgimento da medicina molecular, o objectivo primordial é a *individualização* das terapêuticas segundo o tumor e segundo o doente;
- É por isso necessário também adequar e individualizar os critérios de avaliação resposta ao tratamento;
- A validação de biomarcadores funcionais (não só limitados FDG PET) é essencial para assegurar o acompanhamento da evolução terapêutica.

Novas perspectivas

- Contudo, o aumento do número de critérios disponíveis, e a complexidade dos mesmos, torna menos provável a sua adaptação na prática clínica diária;

- Existem alguns programas de software (*multimodality tumor-tracking*) disponíveis, mas ainda não são de fácil acesso e são vendidas separadamente;

- Para tornar exequível a aplicação destes critérios na prática clínica diária, e não apenas nos ensaios clínicos patrocinados, é necessário também disponibilizar soluções de software e hardware acessíveis e simplificadas.

Obrigada