

**VARIAÇÃO INTRA-INDIVIDUAL DE RESPOSTA À
QUIMIOTERAPIA: AVALIAÇÃO DE METÁSTASES
PULMONARES PELA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**

RUBENS CHOJNIAK

**Tese apresentada à Fundação Antonio Prudente
para a obtenção do Grau de Doutor.**

Área de concentração: Oncologia

**ORIENTADOR: PROFº. DR.
RIAD NAIM YOUNES**

**EXEMPLAR
ESPECIAL**

**São Paulo
2003**

**FUNDAÇÃO ANTONIO
PRUDENTE
BIBLIOTECA**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo

Chojniak, Rubens

Varição intra-individual de resposta à quimioterapia: avaliação de metástases pulmonares pela tomografia computadorizada / Rubens

Chojniak. -- São Paulo, 2003.

24p.

Tese(doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Riad Naim Younes.

Descritores: 1. METASTASE/quimioterapia/radiologia. 2. PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA. 3. AVALIAÇÃO DE DROGAS FDA FASE II. 4. TOMOGRAFIA POR RAIOS X COMPUTADORIZADA/utilização.

*“If you limit your choices only to what seems possible or reasonable,
you disconnect yourself from what you truly want,
and all that is left is a compromise”*

Robert Fritz

DEDICATÓRIA

Á **Martha, Leticia e Bruno**, pelo carinho,
paciência e por fornecer, em todos os momentos,
a alegria de viver.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor **Riad Naim Younes** pela paciência na orientação deste trabalho, por sua competência, integridade e dedicação que influenciaram minha vida profissional e pessoal e, acima de tudo, pela sua valiosa amizade.

Ao Professor Doutor **Ricardo Renzo Brentani** pelo exemplo de liderança, confiança e incentivo que proporcionaram meu desenvolvimento profissional e acadêmico.

Á **Inês Nobuco Nishimoto** pela contribuição na análise estatística deste trabalho.

Á **Dra Liao Shin Yu** pela cooperação na elaboração deste trabalho.

Á **Suely Francisco** pelo auxílio na revisão e editoração deste trabalho.

RESUMO

Chojniak R. **Varição intra-individual da resposta a quimioterapia: avaliação de metástases pulmonares pela tomografia computadorizada.** São Paulo, 2003.

[Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

Objetivo: Resposta tumoral a quimioterapia é geralmente obtida pela observação da variação do tamanho do(s) tumor(es) de um paciente. O número de lesões avaliáveis por paciente aumentou com a introdução dos métodos seccionais de imagem e por praticidade muitos oncologistas e protocolos de estudo avaliam a resposta de uma ou algumas lesões representativas. Portanto, a variação intra-individual de resposta à quimioterapia pode influenciar esta avaliação. **Métodos:** Foram prospectivamente estudados exames de TC realizados em intervalo mínimo de um mês para avaliação de resposta à quimioterapia de pacientes portadores de tumores sólidos e metástases pulmonares. A resposta tumoral de 566 nódulos pulmonares em 41 avaliações foi obtida pelos critérios da OMS e do RECIST, para determinar a variação intra-individual de resposta. **Resultados:** Houve concordância quase perfeita na avaliação de resposta pelos critérios da OMS e do RECIST, com elevada variação intra-individual de resposta em uma significativa proporção das avaliações pacientes. Nódulo novo foi o principal critério para determinação de progressão de doença. Na média 35% dos nódulos mensuráveis de um paciente têm avaliação de resposta diferente daquela obtida considerando todos os nódulos. **Conclusão:** A seleção aleatória de um nódulo “representativo” pode levar a diferentes resultados na avaliação de resposta à quimioterapia. Para maximizar a reprodutibilidade das avaliações, todos os nódulos devem ser sistematicamente avaliados, não podendo ser escolhido nenhum nódulo em particular como representativo.

Descritores: Metástase/quimioterapia/radiologia. Protocolo de quimioterapia antineoplásica. Avaliação de drogas FDA fase II. Tomografia por raios x computadorizada/utilização.

SUMMARY

Chojniak R. **Varição intra-individual da resposta a quimioterapia: avaliação de metástases pulmonares pela tomografia computadorizada** [Intra-individual pulmonary metastases chemotherapy response variation: assessment by computed tomography]. São Paulo, 2003. [Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente]

Objective: Chemotherapy response evaluation is frequently obtained by observing the change of tumor size. The number of lesions per patient that can be evaluated raised with the introduction of sectional imaging methods and most oncologists and study protocols use one or a few “representative” lesions to evaluate chemotherapy response. Therefore, intra-individual variation in response could influence this evaluation. **Methods:** We prospectively studied chest CTs of patients with solid tumors and pulmonary metastases under systemic chemotherapy being evaluated for tumor response. The response of 566 pulmonary nodules in 41 evaluations were determined by the WHO and the RECIST criteria, in order to determinate intra-individual tumor response variation. **Results:** There was almost perfect agreement between the OMS and the RECIST criteria for evaluation of tumor response. High intra-individual variability of tumor response was observed in a significant proportion of the evaluations. New nodule was the main criteria for determination of disease progression. A mean of 35% of the total number of nodules of a patient have response evaluation different from that calculated with all the nodules together. **Conclusions:** Selecting any single nodule could significantly influence perception of the patients therapeutic response. Systematic evaluation of all the patients nodules should be performed to maximize response evaluation reproductibility.

Descriptors: Metastase/chemotherapy/radiology. Antineoplastic Protocols. Drug evaluation. Computed tomography.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Distribuição intra-individual de resposta de metástases pulmonares a quimioterapia pelo critério da OMS. 13
- Figura 2** Distribuição intra-individual de resposta de metástases pulmonares a quimioterapia pelo critério do RECIST. 14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Tipo de tumor primário dos pacientes.	6
Tabela 2	Avaliação de resposta dos nódulos mensuráveis (> 13 mm) pelos critérios da OMS e do RECIST.	11
Tabela 3	Avaliação de resposta dos pacientes pelos critérios da OMS e do RECIST.	12
Tabela 4	Impacto da identificação de nódulo novo na avaliação global de resposta por paciente pelo critério do RECIST.	15
Tabela 5	Proporção de nódulos avaliados de forma diferente da soma dos nódulos, em pacientes com múltiplos nódulos e sem nódulo novo.	16

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	5
3	PACIENTES E MÉTODOS	6
4	RESULTADOS	10
5	DISCUSSÃO	17
6	CONCLUSÕES	21
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

ANEXO

Anexo 1 - Artigo para submissão a revista American Journal Clinical Oncology

1 INTRODUÇÃO

Quimioterapia sistêmica é a modalidade de tratamento mais empregada em pacientes portadores de tumores sólidos e doença metastática (CHU e DEVITA 2001). A avaliação de resposta tumoral pode ser obtida para tumores sólidos clinicamente, por reavaliação cirúrgica, por estudo seriado de marcadores bioquímicos ou mensurações tomadas em exames radiológicos (THERASSE et al. 2000). Atualmente, a modalidade mais utilizada para avaliar a eficácia do esquema quimioterápico tem sido mensuração em exames radiológicos seriados (GWYTHER 1999). Nesta avaliação o oncologista observa a resposta verificando se houve crescimento, redução ou estabilidade nas dimensões do tumor. Atualmente a resposta terapêutica determinada através de mensurações radiológicas do tumor é utilizada para decisão por manutenção de um tratamento efetivo, interrupção de um tratamento não efetivo e, para avaliação da eficácia de novas terapias (MILLER et al. 1981; THERASSE et al. 2000). A reprodutibilidade destas mensurações é, portanto, um fator importante na prática clínica e para o desenvolvimento de novas formas de tratamento.

A introdução de mensurações tomadas em exames radiológicos para avaliação de resposta tumoral a tratamento foi inicialmente recebida com otimismo, como uma forma mais reprodutível de quantificar a doença tumoral. Particularmente para lesões pulmonares onde o contraste entre a doença e o parênquima pulmonar normal favorece a observação radiológica. Os estudos iniciais avaliando os exames radiológicos para a determinação de resposta terapêutica utilizaram radiografias

convencionais do tórax estudando tanto tumores primários como tumores secundários do pulmão. Entre as dificuldades relatadas nestes estudos estão: indefinição das margens do tumor, sobreposição de lesões e de estruturas normais, presença de complicações pulmonares, e, variação inter-observador na avaliação de resposta (GURLAND e JOHNSON 1965; GROSSMAN e BURCH 1988). No início da década de 80, houve a introdução dos métodos seccionais de imagem. Estes métodos trouxeram maior resolução de imagem e ausência de sobreposição, permitindo melhor distinção do tumor. Com isso, houve um aumento no número de lesões metastáticas detectadas em pacientes oncológicos, lesões estas de dimensões menores, com melhor definição de seus contornos e qualidade na sua mensuração (CHANG et al. 1979; PEUCHOT e LIBSHITZ 1987; DAVIS 1991). Entre os métodos atuais de imagem a tomografia computadorizada (TC) tem sido apontada como a melhor modalidade para avaliação de resposta de tumores sólidos (GWYTHER 1999; BOLIS et al. 1997). De fato, estudos avaliando a reprodutibilidade das mensurações tomadas em exames de TC mostraram diferenças intra- e principalmente inter-observador, significativamente inferiores aquelas obtidas com radiografias convencionais (HOPPER et al. 1996; ERASMUS et al. 2003).

Com a finalidade de uniformizar a forma de avaliação de resposta tumoral e permitir comparações de diferentes regimes terapêuticos a Organização Mundial de Saúde (OMS) introduziu, no final da década de 70, uma padronização dos critérios de avaliação de resposta tumoral, adotada internacionalmente por duas décadas (MILLER et al. 1981). Este critério definiu resposta objetiva como sendo aquela passível de ser quantificada, idealmente, através de lesão mensurável em duas

dimensões, como por exemplo, metástase pulmonar avaliada por radiografias simples. Esta avaliação é realizada por comparação do produto dos dois maiores diâmetros do tumor, antes e após o tratamento, medidos numa imagem planar. Para múltiplas lesões a avaliação de resposta é realizada utilizando a soma das áreas das diversas lesões mensuráveis. A fim de revisar e melhor padronizar os critérios de avaliação de resposta tumoral um novo critério de avaliação da resposta terapêutica foi recentemente desenvolvido em um esforço conjunto de diversos organismos internacionais envolvidos em pesquisa clínica (THERASSE et al. 2000). Este modelo denominado, “Response Evaluation Criteria in Solid Tumors” (RECIST), contempla os conhecimentos adquiridos e os avanços tecnológicos das últimas duas décadas. Entre as alterações introduzidas estão a melhor especificação da forma de emprego dos exames, e, para simplificar a mensuração, este modelo utiliza apenas o maior diâmetro dos tumores. Para portadores de múltiplas lesões o observador seleciona lesões-alvo para mensuração, com a recomendação da seleção de pelo menos uma e de até cinco lesões de cada órgão acometido, num total de até dez lesões. A soma dos maiores diâmetros das lesões-alvo, antes e após o tratamento, é então utilizada para a avaliação da resposta terapêutica. Na prática, ambos os critérios são utilizados de forma variada pela maioria dos oncologistas e protocolos de estudo, que em geral, permitem a utilização de uma ou um número limitado de lesões-alvo para avaliar resposta terapêutica em pacientes com múltiplas lesões (THERASSE et al. 2000).

Nódulos metastáticos não são uniformes, sendo constituídos por população heterogênea de diferentes clones celulares e com comportamento biológico diverso (FIDLER e POSTE 1985). Foi demonstrado em estudo prévio elevada variação intra-individual no comportamento de metástases pulmonares em pacientes não

submetidos a tratamento, ou seja, diferentes metástases de um paciente apresentam comportamento diferente, podendo ser considerados tumores independentes (CHOJNIAK e YOUNES 2003). Diferentes metástases de um mesmo paciente podem também apresentar níveis diferentes de resposta a um mesmo tratamento (THIESSE et al. 1997). Muitas vezes, observamos na prática clínica, lesões metastáticas apresentando crescimento e outras redução de tamanho. Esta variação pode fazer com que a avaliação de resposta realizada com a seleção de um, alguns ou todos os nódulos de um paciente leve a resultados diferentes. Podendo, levar à continuidade de tratamento ineficaz, à interrupção de terapia potencialmente eficiente, e, além disso, dificultar a avaliação de tratamentos em protocolos de pesquisa. É importante, portanto, o conhecimento da variação intra-individual de resposta à quimioterapia de pacientes portadores de múltiplas metástases.

Este estudo usa a TC para quantificar a variação intra-individual de resposta tumoral de metástases pulmonares em pacientes portadores de tumores sólidos. Submetemos cada nódulo pulmonar de um paciente, individualmente, como se fosse uma metástase solitária, e a soma de todos os nódulos de um mesmo paciente, aos critérios de avaliação de resposta propostos pela OMS e pelo RECIST e comparamos o resultado das avaliações pelos dois critérios.

2 OBJETIVO

Quantificar a variação intra-individual de resposta tumoral de metástases pulmonares de pacientes portadores de tumores sólidos, submetidos à quimioterapia, utilizando mensurações efetuadas através de exames de tomografia computadorizada, antes e após o tratamento.

3 PACIENTES E MÉTODOS

Avaliamos prospectivamente pacientes com o diagnóstico de tumor sólido e múltiplas metástases pulmonares recebendo quimioterapia sistêmica, e acompanhados no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer, de São Paulo, Brasil. Estudamos os exames de TC do tórax realizados nestes pacientes por solicitação do oncologista para avaliação da resposta terapêutica à quimioterapia. Consentimento informado foi obtido de todos os pacientes. Incluímos neste estudo 41 avaliações de resposta à quimioterapia em 33 pacientes, 20 mulheres e 13 homens, com idades que variam de 14 a 81 anos (mediana: 46 anos). Em oito pacientes, duas avaliações de resposta foram realizadas. Os diferentes tipos de neoplasia primária dos pacientes estão listados na Tabela 1.

Tabela 1 - Tipo de tumor primário dos pacientes.

Tumor Sólido Primário	n
Carcinoma de Mama	13
Sarcoma	9
Tumor de Testículo	3
Carcinoma de Rim	2
Carcinoma de Cólon	2
Carcinoma de Estômago	1
Carcinoma de Pulmão	1
Carcinoma de Colo Uterino	1
Carcinoma de Bexiga	1
Total	33

O diagnóstico de metástases pulmonares foi estabelecido pelo médico oncologista pela presença de nódulo pulmonar novo e progressão da doença oncológica. Nenhum paciente recebeu radioterapia entre o dois exames de TC. O intervalo entre as avaliações de CT variou de 38 a 210 dias (mediana: 95; média \pm sd: 101 ± 41 dias), o número de ciclos de quimioterapia realizados entre os exames variou de dois a seis ciclos (mediana: 4; média \pm sd: $3,7 \pm 1,2$ ciclos), e, os esquemas quimioterápicos utilizados foram aqueles definidos pelo Departamento de Oncologia Clínica.

Os exames de TC foram realizados com técnica helicoidal nos equipamentos Prospeed ou Hispeed (General Electric). Foram obtidos cortes de 07 mm, com Pitch de 1,5 ou menos, iniciando-se ao nível da fúrcula esternal e se estendendo até o fim dos campos pulmonares e reconstruídos com 07 mm de intervalo. Todas as imagens obtidas foram documentadas através de impressão a laser em filmes radiológicos de dimensão 35 x 43 cm num total de 20 imagens por filme. As imagens utilizadas para mensuração foram documentadas com ajuste de janela com 1600 unidades Hounsfield de abertura e - 600 unidades Hounsfield de nível (“janela de pulmão”). Os nódulos identificados nos exames de TC foram numerados e medidos nos dois maiores diâmetros perpendiculares no plano axial. As medidas foram tomadas pelo mesmo radiologista utilizando um compasso de pontas cegas e a escala graduada em frações de 05 mm impressa junto a cada imagem. A primeira TC de todos os pacientes evidenciou um total de 566 nódulos pulmonares. O número de nódulos por paciente variou de 2 a 69 (mediana: 7; média \pm sd: $13,8 \pm 15,0$ nódulos). O maior diâmetro inicial variou de 2 a 82 mm (mediana: 10; média \pm sd: $11,6 \pm 8,5$ mm). Dos 566 nódulos 134 (24%) apresentavam dimensão inicial maior ou igual a 14 mm e

432 (76%) nódulos dimensão inicial inferior a 14 mm. Com os dois exames de TC realizados em cada paciente foi avaliada a resposta tumoral a quimioterapia para cada nódulo e para o paciente como um todo utilizando os critérios da OMS e o RECIST.

O critério da OMS utiliza para mensuração o produto dos maiores diâmetros de cada lesão, e define as seguintes categorias de resposta objetiva: resposta completa, quando houver desaparecimento de todas as lesões; resposta parcial, quando a redução for de pelo menos 50%; doença estável para redução inferior a 50% ou aumento inferior a 25%; e, progressão de doença, para aumento de 25% ou mais (MILLER et al. 1981).

O critério do RECIST utiliza para mensuração o maior diâmetro linear do tumor, e, para avaliações utilizando TC helicoidal o diâmetro mínimo da lesão deve ser duas vezes a espessura do corte, como utilizamos cortes de 07 mm somente as lesões com 14mm ou mais foram avaliadas. As seguintes categorias de resposta tumoral objetiva são definidas: resposta completa, quando houver desaparecimento de todas as lesões; resposta parcial, se a redução do maior diâmetro linear é de pelo menos 30%; doença estável para redução inferior a 30% ou aumento menor que 20%; e, progressão de doença, para aumento de pelo menos 20%. As lesões não mensuráveis são avaliadas apenas quando a presença ou ausência (THERASSE et al. 2000). A presença de qualquer nódulo novo é considerado como progressão de doença por ambos os critérios, independente do comportamento de qualquer outro nódulo.

Os seguintes parâmetros foram determinados: 1) o índice de resposta de cada nódulo pulmonar, individualmente; 2) a avaliação de resposta para cada paciente de

acordo com os critérios da OMS e do RECIST; 3) para cada paciente, a distribuição intra-individual de resposta de seus nódulos; 4) para cada paciente, a proporção de nódulos classificados individualmente com resposta diferente daquela obtida para o paciente levando em consideração todos os seus nódulos.

A concordância entre os critérios de avaliação de resposta foi calculado pelo índice de Kappa (ALTMAN 1991).

4 RESULTADOS

Dos 566 nódulos avaliados nos dois exames de TC, metade (283) teve redução em tamanho avaliado pela área, 126 (22%) permaneceu inalterada, e 157 (28%) apresentaram aumento de tamanho.

De acordo com o critério da OMS, avaliando todos os nódulos, independente de seu tamanho, 113 (20%) nódulos apresentaram resposta completa, 66 (12%) resposta parcial, 258 (46%) permaneceram estáveis e 129 (23%) progrediram. Pelo critério do RECIST, dos 566 nódulos, 134 (24%) foram considerados mensuráveis, por apresentar diâmetro inicial maior ou igual a 14 mm, ou seja, duas vezes maior que a espessura do corte tomográfico utilizado (07mm). Nódulos mensuráveis foram identificados em 33 das 41 avaliações e, o número de nódulos mensuráveis por paciente variou de 1 a 22 (mediana: 3; média \pm sd: 4,1 \pm 4,4 nódulos). Destes 134 nódulos, 22 (16,4%) apresentaram resposta completa, 17 (13%) nódulos apresentaram resposta parcial, 67 (50%) permaneceram estáveis e 28 (21%) progrediram.

Considerando apenas os nódulos mensuráveis pelo critério do RECIST, a classificação de resposta foi diferente pelos critérios da OMS e do RECIST em 13 (10%) dos 134 nódulos e o índice Kappa de concordância foi 0,85%. Tabela 2

Tabela 2 - Avaliação de resposta dos nódulos mensuráveis (> 13 mm) pelos critérios da OMS e do RECIST.

OMS	RECIST				Total
	Completa	Parcial	Estável	Progressão	
Completa	22	0	0	0	22
Parcial	0	15	2	0	17
Estável	0	2	56	1	59
Progressão	0	0	9	27	36
Total	22	17	67	28	134

Índice Kappa: 0,85

Nas 41 avaliações de resposta dos pacientes, pelo critério da OMS; uma avaliação resultou em resposta completa, cinco em resposta parcial, 15 doença estável e 20 avaliações em progressão de doença. Pelo critério do RECIST uma avaliação foi classificada como resposta completa, cinco como resposta parcial, 16 como doença estável e 19 como tendo doença progressiva. Três pacientes tiveram avaliações diferentes de resposta comparando os dois critérios. O índice Kappa de concordância para a avaliação de resposta dos pacientes foi 0,90. Tabela 3.

Tabela 3 - Avaliação de resposta dos pacientes pelos critérios da OMS e do RECIST.

OMS	RECIST				Total
	Completa	Parcial	Estável	Progressão	
Completa	1	0	0	0	1
Parcial	0	4	1	0	5
Estável	0	1	14	0	15
Progressão	0	0	1	19	20
Total	1	5	16	19	41

Índice Kappa: 0,90

A distribuição intra-individual quanto a classificação da resposta dos nódulos foi muito variada em ambos os critérios, sem relação com tipo de tumor primário, esquema terapêutico, número de ciclos de quimioterapia ou número de nódulos do paciente. Pelo critério da OMS das 41 avaliações realizadas considerando todos os nódulos dos pacientes, em quatro, todos os nódulos do paciente apresentaram avaliação de resposta em uma única categoria; em 18 avaliações, os pacientes apresentaram nódulos em duas categorias de resposta; em 12 avaliações, nódulos em três categorias; e, em sete avaliações, nódulos em todas as categorias de resposta.

Figura 1.

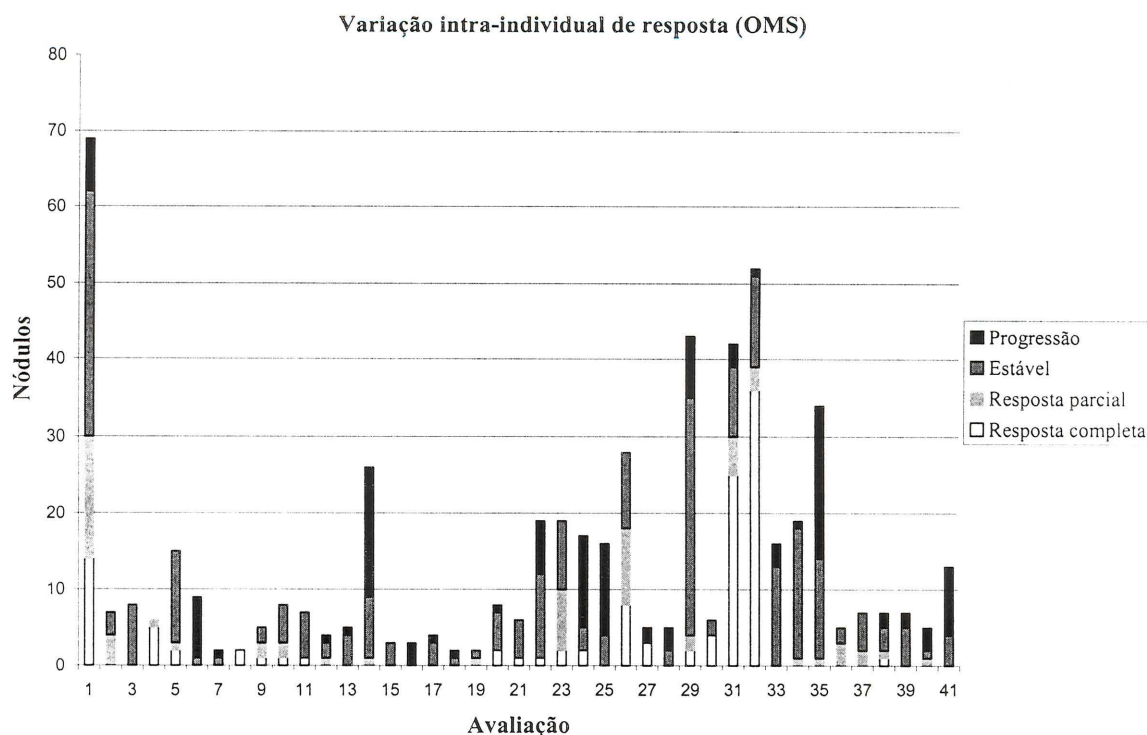


Figura 1 - Distribuição intra-individual de resposta de metástases pulmonares a quimioterapia pelo critério da OMS.

Pelo critério do RECIST considerando os nódulos mensuráveis presentes em 33 avaliações observamos em sete ocasiões a presença de um único nódulo mensurável; das 26 avaliações restantes, com múltiplos nódulos mensuráveis, em 11 todos os nódulos do paciente se apresentaram na mesma categoria de resposta, em 12 observamos nódulos distribuídos em duas categorias de resposta, e, em três avaliações nódulos distribuídos em três categorias de resposta. Figura 2.

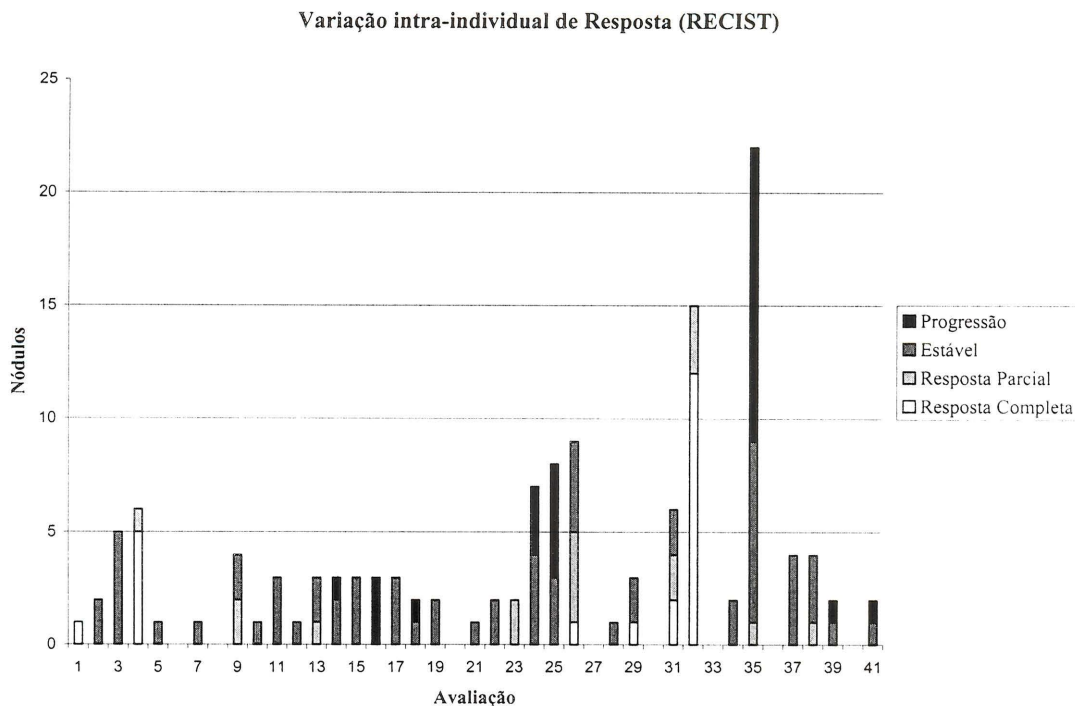


Figura 2 - Distribuição intra-individual de resposta de metástases pulmonares a quimioterapia pelo critério do RECIST.

Dezoito pacientes apresentaram 82 nódulos novos, ou seja, nódulos observados apenas no segundo exame de TC, variando de 1 a 21 por paciente (mediana: 2; média \pm sd: $4,8 \pm 6,2$ nódulos), numa proporção do número total de nódulos variando de 5% a 525% (mediana: 25%, média \pm sd: $75\% \pm 127\%$). Pelo critério do RECIST, em uma das 19 avaliações classificadas como progressão de doença, o paciente não apresentou nódulo novo e, em 14 avaliações, nódulo novo foi o critério isolado para esta classificação. Tabela 4.

Tabela 4 - Impacto da identificação de nódulo novo na avaliação global de resposta por paciente pelo critério do RECIST.

	RESPOSTA DA SOMA DAS LESÕES MENSURÁVEIS	NÓDULO NOVO	RESPOSTA GLOBAL DO PACIENTE
1	Estável	-	Estável
2	Estável	+	Progressão
3	Estável	-	Estável
4	Parcial	-	Parcial
5	Estável	-	Estável
6	Estável	+	Progressão
7	Estável	-	Estável
8	Completa	-	Completa
9	Parcial	-	Parcial
10	Estável	-	Estável
11	Estável	-	Estável
12	Estável	+	Progressão
13	Estável	-	Estável
14	Estável	+	Progressão
15	Estável	-	Estável
16	Progressão	+	Progressão
17	Estável	+	Progressão
18	Estável	-	Estável
19	Estável	-	Estável
20	Estável	+	Progressão
21	Estável	-	Estável
22	Estável	+	Progressão
23	Parcial	+	Progressão
24	Progressão	+	Progressão
25	Progressão	+	Progressão
26	Parcial	-	Parcial
27	Estável	+	Progressão
28	Estável	+	Progressão
29	Complete	-	Parcial
30	Estável	+	Progressão
31	Parcial	+	Progressão
32	Parcial	-	Parcial
33	Estável	-	Estável
34	Estável	-	Estável
35	Progressão	-	Progressão
36	Estável	-	Estável
37	Estável	-	Estável
38	Estável	-	Estável
39	Estável	+	Progressão
40	Estável	+	Progressão
41	Progressão	+	Progressão

Pela avaliação do RECIST, a proporção de nódulos mensuráveis em um paciente com índice de resposta diferente daquela obtida para o paciente considerando todos os nódulos variou de 0 a 100% (mediana: 25%, média \pm sd: 30% \pm 33%), considerando apenas as 15 avaliações realizadas com lesões mensuráveis em pacientes que não apresentaram nódulos novos, ou seja, aquelas em que a avaliação de resposta se baseou apenas em mensurações das lesões, a proporção de nódulos em um paciente, com índice de resposta diferente daquela obtida para o paciente considerando todos os nódulos variou de 0 a 100% (mediana: 33%, média \pm sd: 35% \pm 35%), em seis destas avaliações todas as lesões apresentavam índice de resposta igual a do paciente. Tabela 5.

Tabela 5 - Proporção de nódulos avaliados de forma diferente da soma dos nódulos, em pacientes com múltiplos nódulos e sem nódulo novo.

PACIENTE	NÓDULOS MENSURÁVEIS		NÓDULOS COM AVALIAÇÃO DIFERENTE	
	N	RESPOSTA SOMA GLOBAL	N	PROPORÇÃO DO TOTAL (%)
3	5	Estável	0	0
4	6	Parcial	5	83
9	4	Parcial	2	50
11	3	Estável	0	0
13	3	Estável	1	33
15	3	Estável	0	0
18	2	Estável	1	50
19	2	Estável	0	0
26	9	Parcial	5	56
29	3	Completa	3	100
32	15	Parcial	12	80
34	2	Estável	0	0
35	22	Progressão	9	41
37	4	Estável	0	0
38	4	Estável	1	25

5 DISCUSSÃO

A avaliação de resposta de tumores sólidos à quimioterapia é geralmente obtida na prática clínica e na maioria dos protocolos de estudo pela observação da alteração das dimensões do tumor (GWYTHER 1999). A reprodutibilidade destas avaliações é crítica por influenciar continuidade ou não de tratamentos, avaliar novos esquemas terapêuticos e compará-los com outros tratamentos em estudos Fase II e III, na necessária busca da melhoria no tratamento do câncer (WARR et al. 1984; THIESSE et al. 1997). As padronizações de avaliação de resposta introduzidas pela OMS e pelo RECIST visam aumentar a reprodutibilidade destas avaliações (MILLER et al. 1981; THERASSE et al. 2000).

Mensurações seriadas em exames radiológicos têm sido a modalidade mais utilizada na avaliação de resposta terapêutica de tumores sólidos. Entre os métodos radiológicas disponíveis, a TC se destaca pela sua elevada resolução espacial, e a objetividade da documentação (GWYTHER 1999). A utilização de TC para mensuração de tumores pulmonares é provavelmente o melhor cenário em termos de mensuração radiológica de tumores. O pulmão, de baixa densidade radiológica, proporciona contraste natural para o nódulo pulmonar denso, sendo área de excelência para a avaliação pela TC (SCHANER et al. 1978; DAVIS 1991). Alguns parâmetros da utilização da TC para mensuração de tumores são especificados no critério do RECIST, como: a utilização de cortes contíguos, a mensuração de lesões com diâmetro pelo menos duas vezes maior que a espessura do corte e a avaliação das lesões sempre na mesma janela. Nós utilizamos parâmetros comuns na prática

clínica para avaliação de resposta de metástases pulmonares pela TC. Utilizamos TC helicoidal, equipamento atualmente disponível na maioria dos centros envolvidos em tratamento e pesquisa na área oncológica. Utilizamos cortes contíguos com espessura de 07 mm e mensurações tomadas com compasso de pontas cegas nas imagens impressas no filme com janela de pulmão, como é realizado pela maioria dos radiologistas e oncologistas. As mensurações foram realizadas sempre pelo mesmo radiologista para maximizar a reprodutibilidade como recomendado por alguns autores (HOPPER et al. 1996; SCHWARTZ et al. 2000; ERASMUS et al. 2003). Portanto, a utilização de TC para avaliar metástases pulmonares mensuradas por um único observador fornece provavelmente a melhor avaliação clínica de variação intra-individual de resposta.

Dois critérios de avaliação foram utilizados neste estudo, o critério da OMS e o do RECIST. O critério da OMS idealizado antes da popularização dos métodos seccionais de imagem não define parâmetros para utilização destes métodos e recomenda a soma da avaliação de todas as lesões para a avaliação da resposta terapêutica de um paciente com múltiplas lesões. O critério do RECIST contemplou a introdução dos métodos seccionais de imagem e o conseqüente aumento do número de lesões avaliáveis por paciente. Definiu a utilização de um único diâmetro, a dimensão mínima para lesão mensurável, e, o uso de pelo menos uma lesão-alvo para mensuração da doença de cada órgão independente do número total de lesões presentes. As demais lesões, mensuráveis ou não, são avaliadas apenas quanto à presença ou ausência. A comparação dos dois critérios nesta amostra, tanto para avaliação de resposta nódulo a nódulo, como para a avaliação de resposta dos pacientes mostrou resultados altamente concordantes, como apontado pelos próprios

idealizadores do RECIST (THERASSE et al. 2000). O critério do RECIST é, contudo, mais fácil de ser aplicado, principalmente nos portadores de múltiplas lesões, por utilizar a medida de um único diâmetro para cada lesão.

Com relação à recomendação do número de lesões que devem ser avaliadas em um paciente portador de múltiplas metástases, o critério da OMS definia a utilização da soma da resposta de todas as lesões. A evolução dos métodos de imagem trouxe um aumento no número de metástases detectáveis e, a avaliação de resposta levando em consideração todas as lesões tornou-se trabalhosa, consumindo muito tempo. A maioria dos radiologistas e oncologistas utilizam uma ou algumas lesões “representativas” para mensuração, avaliando as demais subjetivamente (THIESSE et al. 1997). O critério do RECIST permite a seleção pelo observador de pelo menos uma e no máximo cinco lesões-alvo por órgão acometido para mensuração, e avaliação das demais quanto à presença ou ausência.

Neste estudo avaliando sistematicamente todas as lesões a presença de nódulo novo foi o fator determinante para definição de progressão de doença. Nódulo novo esteve presente em 18 das 19 avaliações de progressão pelo critério do RECIST e, em 14 destes 19 pacientes, a avaliação desconsiderando o nódulo novo teria sido outra. A proporção de lesões metastáticas novas em relação ao número total de nódulos variou muito, mas, em alguns casos, é bastante baixa, tornando a avaliação sistemática de todos os nódulos fundamental para a identificação destes nódulos.

Pelos critérios da OMS e do RECIST haviam nódulos classificados como progressão de doença em pacientes com doença estável, e nódulos estáveis em pacientes avaliados como progressão de doença. Confirmando a nossa impressão de que a aplicação dos critérios de resposta a um ou alguns nódulos de um paciente

pode levar a diferentes resultados. Uma variável distribuição na avaliação de resposta de diferentes metástases de um mesmo paciente foi observada, em alguns pacientes todas as lesões foram classificadas na mesma categoria de resposta, em outros haviam lesões classificadas nas quatro categorias. Em alguns pacientes todas as lesões foram avaliadas na mesma categoria de resposta do paciente, em outros, nenhuma lesão foi avaliada na mesma categoria do paciente. Em média 35% das lesões foram avaliadas em categoria diferente daquela atribuída ao paciente. Naqueles pacientes que não apresentaram nódulos novos, e, portanto, em que a avaliação de resposta se baseou apenas na mensuração de lesões, a proporção média de nódulos avaliados em categoria de resposta diferente da calculada para o paciente foi de 30%. Portanto, a seleção de uma ou algumas metástases de um paciente para avaliação de resposta pode alterar o resultado desta avaliação. A inclusão nesta amostra, de pacientes com diversos tipos de tumor primário e submetidos a diversos esquemas terapêuticos, não permite verificar se esta variação de distribuição de resposta intra-individual tem relação com específicos sítios primários de tumor, tipos histológicos ou tratamentos. Contudo, indica a presença de elevada variação intra-individual de resposta em proporção considerável das avaliações de resposta. Em função desta variação, mais uma vez, a avaliação da soma de todos os nódulos seria recomendável para maximizar a reprodutibilidade das avaliações de resposta de um paciente.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Altman DG. **Practical statistics for medical research**. London: Chapman & Hall; 1991. Inter-rater agreement: p.403-9.

Bolis G, Gore M, Huinink WB, et al. Experience with independent radiological review during a topotecan trial in ovarian cancer. **Ann Oncol** 1997; 8:463-8.

Chang AE, Schaner EG, Conkle DM, et al. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study. **Cancer** 1979; 43:913-6.

Chojniak R, Younes RN. Pulmonary metastases tumor doubling time: assessment by computed tomography. **Am J Clin Oncol** 2003; 26:374-7.

Chu E, DeVita Jr, VT. Chemotherapy as part of the initial treatment of cancer. In: DeVita Jr, VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. **Cancer: principles and practice of oncology**. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2001. p.290.

Davis SD. CT Evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy. **Radiology** 1991; 180:1-12.

Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, et al. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. **J Clin Oncol** 2003; 21:2574-82.

Fidler IJ, Poste G. The cellular heterogeneity of malignant neoplasms: implications for adjuvant chemotherapy. **Semin Oncol** 1985; 12:207-21.

Grossman SA, Burch PA. Quantitation of tumor response to anti-neoplastic therapy. **Semin Oncol** 1988; 15:441-54.

Gurland J, Johnson RO. How reliable are tumor measurements? **JAMA** 1965; 194:125-30.

Gwyther SJ. Response assessment using radiological methods. **Crit Rev Oncol/Hematol** 1999; 30:45-62.

Hopper KD, Kasales CJ, Van Slyke MA, et al. Analysis of interobserver and intraobserver variability in CT tumor measurements. **AJR Am J Roentgenol** 1996; 167:851-4.

Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. **Cancer** 1981; 47:207-14.

Peuchot M, Libshitz HI. Pulmonary metastatic disease: radiologic-surgical correlation. **Radiology** 1987; 164:719-22.

Schaner EG, Chang AE, Doppman JL, Conkle DM, Flye MW, Rosenberg SA. Comparison of computed and conventional whole lung tomography in detecting pulmonary nodules: a prospective radiologic-pathologic study. **AJR Am J Roentgenol** 1978; 131:51-4.

Schwartz LH, Ginsberg MS, DeCorato D, et al. Evaluation of tumor measurements in oncology: use of film-based and electronic techniques. **J Clin Oncol** 2000; 18:2179-84.

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. **J Nat Cancer Inst** 2000; 92:205-16.

Thiesse P, Ollivier L, Stefano-Louineau DD, et al. Response rate accuracy in oncologic trials: reasons for interobserver variability. **J Clin Oncol** 1997; 15:3507-14.



Warr D, McKinney S, Tannock I. Influence of measurement error on assesment of response to anticancer chemotherapy: proposal for new criteria of tumor response. **J Clin Oncol** 1984; 2:1040-6.

“Variety is the soul of pleasure”

Aphra Behn

ANEXO

Anexo 1 - Artigo Submetido à Revista American Journal of Clinical Oncology

Title

Evaluation of response to chemotherapy in lung metastases: How many nodules should be measured?

Running Title: Intra-individual chemotherapy response variation

Authors: Rubens Chojniak MD (1), Liao Shin Yu (1) and Riad N. Younes MD, PhD (2)

Departments of Radiology (1) and Thoracic Surgery (2) – Hospital A C Camargo, LIM-62,
UNIP, São Paulo, Brazil

Mailing Address:

Department of Radiology – Hospital do Cancer A C Camargo

Rua Prof. Antonio Prudente, 211

Liberdade – São Paulo – Brazil – 01509-010

Tel: (55-11) 32720261; Fax: (55-11) 32720261;

E-mail: hospcanc.imagem@uol.com.br

Text pages: 12

Tables: 5

Illustrations: 2

Abstract

Objective: Chemotherapy response evaluation is frequently obtained by observing the change of tumor size. The number of lesions per patient that can be evaluated raised with the introduction of sectional imaging methods and most oncologists and study protocols use one or a few “representative” lesions to evaluate chemotherapy response. Therefore, intra-individual variation in response could influence this evaluation. **Methods:** We prospectively studied chest CTs of patients with solid tumors and pulmonary metastases under systemic chemotherapy being evaluated for tumor response. The response of 566 pulmonary nodules in 41 evaluations was determined by the WHO and the RECIST criteria, in order to determinate intra-individual tumor response variation. **Results:** There was almost perfect agreement between the OMS and the RECIST criteria for evaluation of tumor response. High intra-individual variability of tumor response was observed in a significant proportion of the evaluations. New nodule was the main criteria for determination of disease progression. A mean of 35% of the total number of nodules of a patient have response evaluation different from that calculated with all the nodules together. **Conclusions:** Selecting any single nodule could significantly influence perception of the patients therapeutic response. Systematic evaluation of all the patients’ nodules should be performed to maximize response evaluation reproducibility.

Key Words: Metastases/chemotherapy/radiology. Antineoplastic chemotherapy. Protocols Phase II. FDA drug evaluation. Computed tomography.

Text

Introduction:

Systemic chemotherapy is the main treatment modality in the management of patients with metastatic disease ¹. After chemotherapy the oncologists evaluate tumor response by observing tumor behavior, i.e., growth, reduction or stability of its dimensions ²⁻³. Nowadays, tumor response to therapy as determined by imaging methods is generally used to decide for either maintenance or interruption of treatment. The World Health Organization (WHO) introduced in the late 1970s a standard assessment of tumor response proposed by Miller et al.², and adopted internationally, defining objective response of lesions measurable in two dimensions, such as pulmonary metastasis assessed by x-rays. This evaluation is performed by comparison of tumor area, the sum of all lesions greater perpendicular diameter products, measured in a planar image. More recently a new set of guidelines has been introduced by the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) group with the purpose to review the former criteria and better standardize response evaluation ³. This model uses a unidimensional approach taking the sum of the longest diameters instead of the sum of the areas.

With the introduction of sectional imaging methods, the number of measurable metastatic lesions detected in a single patient increased dramatically, and most oncologists (as well as study protocols) recommend the use of one or a few “representative” lesions to evaluate response in individual patients with multiple lesions ⁴. Metastatic nodules are not uniform and consist of heterogeneous cell population with diverse biologic behavior that could account for different chemotherapy response ⁵. Wide range of growth patterns in pulmonary metastases of patients not previously submitted to treatment has been observed

⁶. This variation in behavior, if observed in patients being evaluated for chemotherapy response, could influence the response perception. The selection of one or a few nodules instead of including all identifiable nodules in the response evaluation, could lead to misevaluation, and consequently to the continuity of ineffective treatment or the interruption of potentially effective therapy.

The present study uses CT scan to quantify the variation of tumor response of pulmonary metastases in individual patients, with metastases of varied histologies. We submitted each pulmonary nodule individually, as if it were a solitary metastasis, and all the nodules of a same patient combined, to the WHO and the RECIST criteria and compared the response evaluations in each setting.

Methods:

We prospectively evaluated two consecutive chest CT scans of patients with the diagnosis of solid tumor and pulmonary metastases, receiving systemic chemotherapy and being routinely evaluated for tumor response. Informed consent was obtained from all the patients. We included in this study 41 chemotherapy response evaluations in 33 patients, 20 women and 13 men, with ages ranging from 14 to 81 years (median 46 years). In eight patients a second response evaluation was obtained. The types of primary cancer are listed in Table 1. The attending physician (Department of Clinical Oncology) established the diagnosis of pulmonary metastases usually by the presence of new pulmonary nodules and progression of metastatic disease and the type of chemotherapy used. The interval between the CT evaluations varied from 1.25 to 8.8 months (median 3.9; mean (\pm sd) 3.8 (\pm 1.6) months) and the number of cycles varied from two to six cycles (median: 4; mean \pm sd: 3,7 \pm 1,2 cycles). No patient received radiotherapy between the two CT scan examinations.

Helical scan techniques were performed on CT Prospeed and CT Hispeed scanners (General Electric). The slices obtained were contiguous with 07 mm thickness, with a Pitch of 1,5 or less. Nodules identified on both CT examinations, with clear margins, were numbered and measured. Measurements were taken with a caliper by the same radiologist. The two larger perpendicular diameters on the axial plane were taken in images printed in lung window. We studied 566 pulmonary nodules. The number of nodules in a patient varied from 2 to 69 (median 7, mean \pm sd: 13,8 \pm 15,0 nodules). The nodules initial larger diameter ranged from 2 to 82 mm (median 10, mean \pm sd: 11,6 \pm 8,5 mm). In each set of CT scan examinations performed to assess tumor response to chemotherapy, each nodule

and the patients considering only the pulmonary nodules were classified for tumor response by the WHO and the RECIST criteria.

The bidimensional WHO criteria of tumor response categories are: partial response when area reduction is 50% or more, stable disease for reduction inferior to 50% or increase inferior to 25%, and disease progression for increase of 25% or more. The unidimensional RECIST criteria of tumor response categories are: partial response if linear larger dimension reduction is 30% or more, stable disease, for reduction inferior to 30% or increase inferior to 20%, and disease progression for increase of 20% or more. The disappearance of the lesion (s) is considered complete response in both criteria and the presence of any new nodule was considered as progression of disease by both criteria, independent of the behavior of any other nodule.

The following parameters have been determined: 1) the individual nodule response rate evaluation, 2) response evaluation for each patient, as a whole, according to WHO and the RECIST criteria, 3) intra-individual distribution of response for every patient nodules, and 4) proportion of nodules evaluated differently from the patients response taking the sum of all nodules into consideration. The agreement between both response evaluation criteria was calculated by the Kappa-interrater agreement index ⁷.

Results:

All nodules (n=566) were evaluated. Half (n=283) of the nodules had reduction in size, while 126 (22%) remained unaltered comparing both CT scan studies, and 157 (28%) increased in size. According to the WHO criteria, 113 (20%) had complete response, 66 (12%) partial response, 258 (46%) were stable and 129 (23%) progressed. By the RECIST criteria, 134 nodules were considered measurable for having the diameter twice the size of the slice thickness utilized (>13 mm). 22 (46,4%) nodules had complete response, 17 (13%) partial response, 67 (50%) were stable and 28 (21%) progressed. Classification was different by the two criteria in 13 (10%) of the 134 measurable nodules. The Kappa - interrater agreement for both criteria evaluations was 0.85. Table 2.

Evaluating the patients response, taking into account the sum of all nodules, by the WHO criteria; one patient was classified as having complete response, five as having partial response, 15 stable disease and 20 as having progressive disease, and by the RECIST criteria one patient was classified as having complete response, five as having partial response, 16 stable disease and 19 as having progressive disease. Three patients had different response evaluations in the different criteria. The Kappa - interrater agreement for both criteria evaluations was 0.90. Table 3.

The intra-individual variation for metastases response evaluation was quite diverse by both criteria, with no relation to type of cancer, chemotherapy or number of nodules. By the WHO criteria, from the total of 41 response evaluations, all the patients nodules had the same response classification in four; in 16 evaluations there were nodules in two distinct classifications; in 12 three different classifications and in seven, nodules in the four possible categories. Figure 1.

By the RECIST criteria measurable nodules were present in 33 of the 41 response evaluations, in seven there was only one nodule, in 11 all the patients nodules had the same response classification; in 12 evaluations there were nodules in two distinct classifications; and in three evaluations there were nodules in three different classifications. Figure 2.

Eighteen patients presented 82 new nodules observed at the second CT scan, varying from 1 to 21 per patient (median 2, mean 4.8), in a proportion of the total number of nodules ranging from 5% to 525% (median 25%, mean 75%). By the RECIST criteria, in one of the 19 patient evaluations resulting in disease progression new nodule was not present and, in 14 new nodule was the sole criteria for disease progression classification. Table 4.

By the RECIST criteria, the proportion of measurable nodules classified differently from the patients evaluation taking the sum of all measurable nodules into consideration varied from 0% to 100% (median: 25%, mean \pm sd: 30% \pm 33%). In fifteen evaluations where there were measurable lesions and there were not new nodules, when the measurable response is the only considered factor, the proportion of measurable nodules classified differently from the patients evaluation taking the sum of all measurable nodules into consideration varied from 0% to 100% (median: 33%, mean \pm sd: 35% \pm 35%).

Discussion:

After chemotherapy evaluation of tumor response is obtained by observing the progress of lesion size ¹. Difficulties arise whenever the number of lesions increases mainly after the introduction of sectional imaging methods ⁴. The assessment of tumor response for every single lesion became time consuming. Nowadays most radiologists and oncologists use one or a few “representative” lesions to evaluate tumor response in patients presenting with multiple nodules ³. Thus, it is important to know the intraindividual variability of response rate evaluation for different tumors in the same patient.

Clinically, response rate of solid tumors have been calculated by taking the tumor diameters in observations separated by the treatment, and by determining tumor shrinkage, stability or growth. The WHO criteria for treatment response evaluation has been adopted by most oncologists and in most clinical trials for decades ². More recently, several organizations involved in clinical research reviewed these criteria on the basis of experience acquired since then and developed a new set of guidelines with a model by which response rates could be derived from unidimensional measurement lesions instead of the former bidimensional approach ³. According to this model mentors, the use of only one lesion dimension simplify the task to evaluate tumor response and correlate well with the lesions area, previously used. The RECIST group tested their criteria in several historical study protocols and obtained good correlation with the WHO criteria. In this study an elevated correlation between the WHO and the RECIST criteria in the evaluation of individual nodules and patients was also achieved. The advantage in the use of the RECIST criteria is the simplicity of taking only one measurement per lesion.

Nowadays the best method adopted to assess tumor response in most clinical situations is CT scan, due to detection of a larger number of lesions, with smaller diameters,

and more precision on measuring when compared to other methods ^{8,9}. Even though pulmonary metastases evaluated by CT scan should be one of the best scenarios in terms of measurement of lesions, since the low-density lung provides natural contrast for the dense pulmonary nodule, variability in the application of response criteria could compromise the reproducibility of results ¹⁰. Major potential sources of response evaluation variation are imaging techniques, inter-observer variability, and the selection of target lesions ^{10, 11}. In order to minimize observer variation, this study applied helical CT scanner and had the lesions measured by the same radiologist to evaluate response of the multiple metastases in a same patient, as routinely done in clinical setting and study protocols ¹¹.

The presence of a new nodule was the main factor for determination of disease progression, and the proportion of these new nodules in some cases is as low as 5%. The systematic evaluation of all the patients' nodules is then necessary to guarantee the identification of a new nodule.

We observed a large variation in tumor response for lesions of a same patient, i.e., that the different nodules in the same patient have individual and unpredictable behavior, and can be evaluated as independent lesions. By using the WHO and the RECIST criteria of tumor response to therapy we verified that there were nodules labeled as disease progression in patients classified as stable, and unaltered nodules in patients evaluated as with progressive disease. In our patient population the proportion of nodules in a patient with response evaluation different from that obtained taking the sum of all nodules together mounted to 35%. The results confirmed our previous impression that the application of the WHO or the RECIST method to one or some nodules in a patient as frequently utilized by protocols could also be misleading. In the same patient, one could select a stable nodule, a nodule with growth or a nodule in regression, and could induce to a decision error of the

treatment regimen. The use of the sum of the evaluation of all nodules together maximizes the reproducibility of response evaluations.

In conclusion, there is high correlation between the WHO and the RECIST criteria. Intra-individual variation in tumor response of pulmonary metastases is elevated in some patients, and chemotherapy response evaluation utilizing one or some of the patient's nodules could lead to misconclusions. We suggest, in order to obtain confidence in the reproducibility of multiple metastases response evaluation, the systematic analysis of all of the nodules in order to depict new nodules and to calculate overall tumor response.

REFERENCES:

1. Chu E, DeVita Jr, VT. Chemotherapy as part of the initial treatment of cancer. In: DeVita Jr, VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2001. p.290.
2. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47:207-14.
3. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92:205-16.
4. Davis SD. CT Evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy. *Radiology* 1991; 180:1-12.
5. Fidler IJ, Poste G. The cellular heterogeneity of malignant neoplasms: implications for adjuvant chemotherapy. *Semin Oncol* 1985; 12:207-21.
6. Chojniak R, Younes RN. Pulmonary metastases tumor doubling time: assessment by computed tomography. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:374-7.
7. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall; 1991. Inter-rater agreement: p.403-9.
8. Gurland J, Johnson RO. How reliable are tumor measurements? *JAMA* 1965; 194:125-30.
9. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, et al. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol* 2003; 21:2574-82.
10. Thiesse P, Ollivier L, Stefano-Louineau DD, et al. Response rate accuracy in oncologic trials: reasons for interobserver variability. *J Clin Oncol* 1997; 15:3507-14.

11. Hopper KD, Kasales CJ, Van Slyke MA, et al. Analysis of interobserver and intraobserver variability in CT tumor measurements. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167:851-4.

Intra-individual response distribution (OMS)

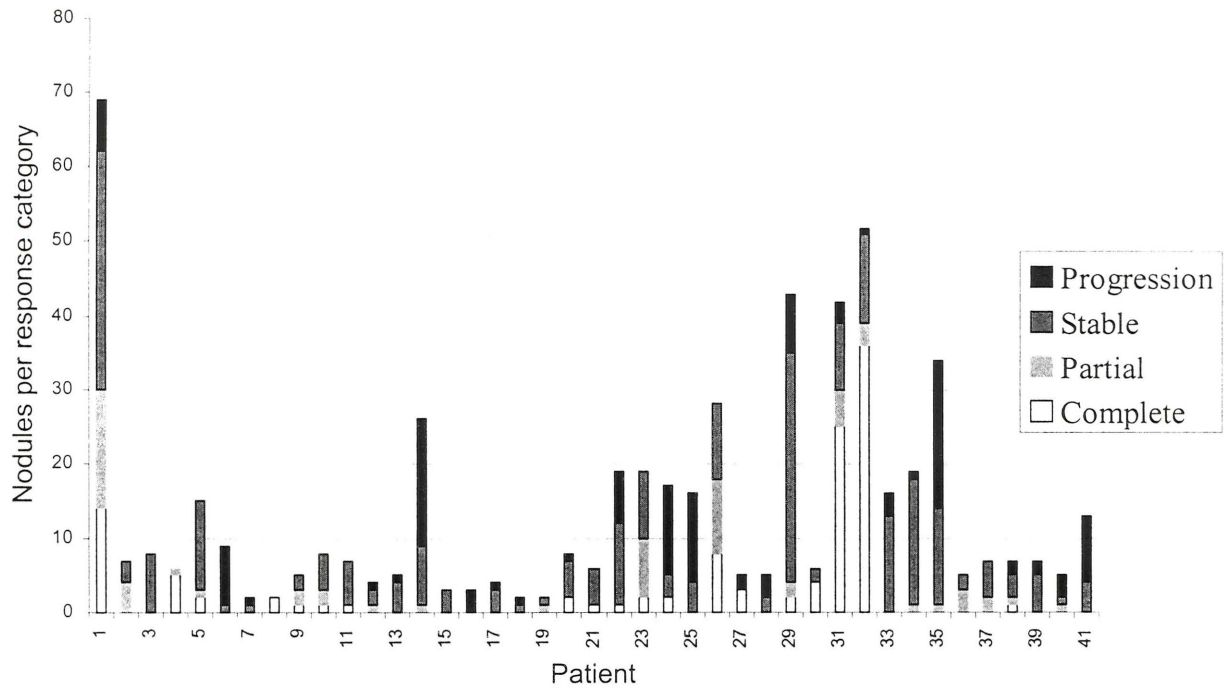


Figure 1. Intra-individual distribution of response evaluation of pulmonary metastases by the WHO criteria.

Intra-individual response distribution (RECIST)

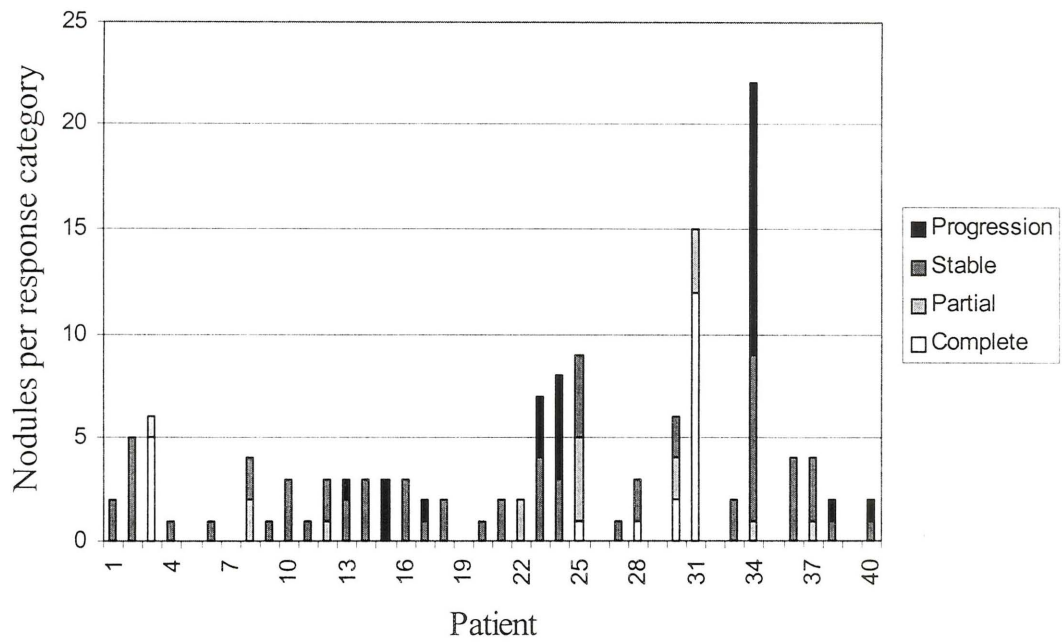


Figure 2. Intra-individual distribution of response evaluation of pulmonary metastases by the RECIST criteria.

Table 1. Distribution of Primary types of metastatic solid tumors

Primary Tumor	n
Breast Cancer	13
Bone or Soft Tissue Sarcoma	9
Testicular Cancer	3
Kidney Cancer	2
Colon Cancer	2
Stomach Cancer	1
Lung Cancer	1
Cervix Cancer	1
Bladder Cancer	1
Total	33

Table 2. Response evaluation of measurable nodules (>13 mm) by the WHO and the RECIST criteria.

OMS	RECIST				Total
	Complete	Partial	Stable	Progression	
Complete	22	0	0	0	22
Partial	0	15	2	0	17
Stable	0	2	56	1	59
Progression	0	0	9	27	36
Total	22	17	67	28	134

Kappa index: 0.85

Table 3. Response evaluation of percents by the WHO and the RECIST criteria.

OMS	RECIST				Total
	Complete	Partial	Stable	Progression	
Complete	1	0	0	0	1
Partial	0	4	1	0	5
Stable	0	1	14	0	15
Progression	0	0	1	19	20
Total	1	5	16	19	41

Kappa index: 0.90

Table 4. Impact of the presence of new nodules in the patient's global response evaluation by the RECIST criteria.

	RESPONSE OF SUM OF MEASURABLE NODULES	NEW NODULE	PACIENTS RESPONSE
1	Stable	-	Stable
2	Stable	+	Progression
3	Stable	-	Stable
4	Partial	-	Partial
5	Stable	-	Stable
6	Stable	+	Progression
7	Stable	-	Stable
8	Complete	-	Complete
9	Partial	-	Partial
10	Stable	-	Stable
11	Stable	-	Stable
12	Stable	+	Progression
13	Stable	-	Stable
14	Stable	+	Progression
15	Stable	-	Stable
16	Progression	+	Progression
17	Stable	+	Progression
18	Stable	-	Stable
19	Stable	-	Stable
20	Stable	+	Progression
21	Stable	-	Stable
22	Stable	+	Progression
23	Partial	+	Progression
24	Progression	+	Progression
25	Progression	+	Progression
26	Partial	-	Partial
27	Stable	+	Progression
28	Stable	+	Progression
29	Complete	-	Partial
30	Stable	+	Progression
31	Partial	+	Progression
32	Partial	-	Partial
33	Stable	-	Stable
34	Stable	-	Stable
35	Progression	-	Progression
36	Stable	-	Stable
37	Stable	-	Stable
38	Stable	-	Stable
39	Stable	+	Progression
40	Stable	+	Progression
41	Progression	+	Progression

Table 5. Proportion of nodules evaluated in different classification then the sum of all nodules in patients with measurable nodules and no new nodule.

PACIENT	MEASURÁBLE NODULES		NÓDULOS WITH DIFERENT EVALUATION	
	N	SUM RESPONSE	N	PROPORTION (%)
3	5	Stable	0	0
4	6	Partial	5	83
9	4	Partial	2	50
11	3	Stable	0	0
13	3	Stable	1	33
15	3	Stable	0	0
18	2	Stable	1	50
19	2	Stable	0	0
26	9	Partial	5	56
29	3	Complete	3	100
32	15	Partial	12	80
34	2	Stable	0	0
35	22	Progression	9	41
37	4	Stable	0	0
38	4	Stable	1	25