



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RITA MARIA DIONÍSIO BUCO

**Ponte para o Transplante no Carcinoma Hepatocelular: um estudo de efetividade do mundo real**

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR PEDRO FIGUEIREDO  
DOUTOR DAVID PERDIGOTO

ABRIL/2022

## **Ponte para o Transplante no Carcinoma Hepatocelular: um estudo de efetividade do mundo real**

### Autores:

Rita Maria Dionísio Buco<sup>1,\*</sup>

Mara João Sarmento da Costa<sup>2</sup>

David Noiva Leiras Rodrigues Perdigoto<sup>1,2</sup>

Pedro Manuel Narra de Figueiredo<sup>1,2</sup>

### Afiliação:

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Gastrenterologia – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

\*Contactos do investigador correspondente: Rita Maria Dionísio Buco, Urbanização Quinta das Varandas, Nó da Boavista, lote 2, 1º esquerdo, 3030-075 Coimbra, Portugal. Tel: (+351) 925143281. E-mail: ritabuco@sapo.pt

## ÍNDICE

<b>Resumo</b>	<b>4</b>
<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>Introdução</b>	<b>6</b>
<b>Materiais e Métodos</b>	<b>7</b>
<b>Desenho do estudo</b>	<b>7</b>
<b>Seleção dos participantes</b>	<b>7</b>
<b>Recolha de dados</b>	<b>7</b>
<b>Análise de dados</b>	<b>9</b>
<b>Resultados</b>	<b>10</b>
<b>Discussão</b>	<b>15</b>
<b>Conclusões</b>	<b>16</b>
<b>Referências</b>	<b>17</b>
<b>Anexos</b>	<b>19</b>
<b>Anexo I</b>	<b>20</b>
<b>Anexo II</b>	<b>26</b>
<b>Anexo III</b>	<b>30</b>

## **RESUMO:**

Introdução: A transplantação hepática constitui uma terapêutica potencialmente curativa do carcinoma hepatocelular, particularmente importante naqueles com doença hepática subjacente. Contudo, os longos tempos de espera levam frequentemente a perda de elegibilidade por progressão da doença. A realização de ponte com terapêuticas locorregionais tornou-se prática frequente, mas ainda não foi estabelecida a superioridade de uma das terapêuticas em relação às restantes. Este estudo procura comparar as respostas imagiológica e patológica de acordo com a terapêutica de ponte realizada, bem como a sobrevivência, recorrência e qualidade de vida pós-transplante.

Materiais e métodos: No total, 20 doentes com carcinoma hepatocelular transplantados após realização de termoablação ou quimioembolização como ponte foram incluídos neste estudo. Pacientes submetidos a mais do que um tipo de modalidade terapêutica foram excluídos. A resposta imagiológica foi aferida de acordo com os critérios *mRECIST* e a qualidade de vida foi avaliada através do questionário *EORTC QLQ-C30*.

Resultados e discussão: Não houve diferenças significativas entre as respostas radiológicas e patológicas entre grupos, embora a correlação entre a resposta imagiológica *mRECIST* e a necrose tumoral no explante tenha sido elevada, positiva e estatisticamente significativa no grupo submetido a quimioembolização. A sobrevivência global pós-transplante foi, respetivamente para o grupo que realizou termoablação e para o grupo submetido a quimioembolização, de 100% vs 81,3% aos 6 meses; 66,7% vs 81,3% ao fim de 1 ano; 66,7% vs 75% aos 3 anos; e 66,7 vs 64,3% aos 5 anos ( $p=0,805$ ). A sobrevivência livre de recorrência aos 6 meses, 1, 3 e 5 anos pós-transplante foi, respetivamente, de 100%, 66,7%, 66,7% e 66,7% para o grupo submetido a termoablação vs. 81,3%, 81,3%, 67,5% e 57,9% para o grupo quimioembolizado ( $p=0,935$ )

Conclusão: Em conclusão, o tipo de terapêutica locorregional usada como ponte para o transplante não teve, aparentemente, impacto no grau de resposta imagiológica e patológica obtida, na sobrevivência e recorrência pós-transplante, ou na qualidade de vida global.

Palavras-chave: Carcinoma hepatocelular; Transplante hepático; Ponte; Terapêuticas locorregionais; Efetividade;

## **ABSTRACT:**

Background & Aims: Liver transplant stands as a potential curative therapy, for hepatocellular carcinoma, particularly important in those with underlying liver disease. However, long waiting times often lead to eligibility loss due to disease progression. Bridging with locoregional therapies has become common practice, but the superiority of one therapy over the others has not yet been established. The research seeks to compare radiological and pathological responses according to the bridging therapy performed, as well as post-transplant survival, recurrence, and quality of life.

Materials & Methods: In total, 20 transplanted patients with hepatocellular carcinoma bridged with thermoablation or chemoembolization were included in this study. Patients bridged with more than one type of locoregional therapy were excluded. Radiological response was assessed according to mRECIST criteria and quality of life was evaluated using EORTC QLQ-C30 questionnaire.

Results & Discussion: There were no significant differences between radiological and pathological responses between the 2 groups, although the correlation between the mRECIST radiological response and the degree of tumour necrosis in the explant was high, positive and statistically significant in the chemoembolization group. Post-transplant overall survival was, respectively for the group that underwent thermoablation and the group that underwent chemoembolization, 100% vs 81,3% at 6 months; 66,7% vs 81,3% after 1 year; 66,7% vs 75% at 3 years; and 66,7 vs 64,3% at 5 years ( $p=0,805$ ). The 6-month, 1-, 3- and 5-year recurrence free survival from the time of transplant was 100%, 66,7%, 66,7% and 66,7% in the thermoablation group vs. 81,3%, 81,3%, 67,5% and 57,9% in the chemoembolized group ( $p=0,935$ )

Conclusion: In conclusion, the type of locoregional therapy used as a bridge to transplant apparently had no impact on the degree of imaging and pathological response obtained, post-transplant survival and recurrence, or on overall quality of life.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Liver transplant; Bridging; Locoregional therapies; Effectiveness;

## INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular é um dos tumores mais frequentes no mundo<sup>1</sup> e o transplante hepático constitui uma terapêutica curativa, particularmente importante nos doentes com doença hepática subjacente.<sup>2</sup> Contudo, este processo está dependente da disponibilidade de órgãos e os pacientes podem estar sujeitos a longos tempos de espera até ao transplante, conduzindo, frequentemente, a progressão tumoral, com perda de elegibilidade para a sua realização.<sup>2</sup>

Com o intuito de melhorar o controlo tumoral até ao transplante, minimizando o risco de *dropout*, a realização de *bridging* tornou-se prática comum na maioria dos centros especializados, com destaque para as terapêuticas locorregionais.<sup>1-4</sup> Apesar de já terem sido realizados alguns estudos focados nestas modalidades terapêuticas, os critérios de inclusão podem ser melhorados, a resposta ao tratamento nem sempre foi avaliada e reportada de forma objetiva, e os resultados dos estudos carecem de consistência.<sup>2</sup> Consequentemente, ainda não foi demonstrada de forma inequívoca a superioridade de uma terapêutica relativamente a outra.<sup>2,5</sup>

Além disso, a avaliação simultânea do impacto das terapêuticas de ponte na qualidade de vida, sobrevivência e recorrência pós-transplante raramente foi reportada.<sup>2,3,6</sup>

Acresce que a resposta anatomopatológica à terapêutica de ponte é esporadicamente estudada, sendo poucos os estudos que avaliam se as respostas imagiológica e anatomopatológica à neoadjuvância são sobreponíveis.<sup>7,8</sup>

Por tudo isto, e numa altura em que a qualidade de vida é cada vez mais valorizada em relação à sobrevivência de forma isolada<sup>9,10</sup>, torna-se crucial esclarecer quais são realmente os pontos fortes e as desvantagens de cada terapêutica por forma a selecionar a terapêutica mais adequada a cada doente e suas expetativas.

Assim, o objetivo deste estudo é comparar a resposta imagiológica e patológica, a sobrevivência e recorrência, e a qualidade de vida pós-transplante, numa população de doentes com carcinoma hepatocelular submetidos a diferentes tipos de tratamentos locorregionais como ponte para o transplante, e avaliar a correlação das respostas objetivas imagiológica e patológica.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Desenho do estudo**

Este estudo foi desenvolvido no Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), em colaboração com a Unidade de Transplantação Hepática de Adultos e com o Serviço de Imagem Médica do CHUC. O protocolo desta investigação observacional foi aprovado pela Comissão de Ética Institucional (OBS.SF.21-2021), todos os dados recolhidos foram mantidos anónimos, e os direitos estabelecidos pela Declaração de Helsínquia salvaguardados.

### **Seleção dos participantes**

Foram considerados potenciais candidatos a este estudo todos os pacientes com diagnóstico estabelecido de carcinoma hepatocelular listados para transplante hepático no CHUC entre janeiro de 2010 e dezembro de 2019 que realizaram terapêuticas locorregionais como ponte para o transplante. Os restantes critérios de inclusão compreendiam uma idade igual ou superior a 18 anos e o cumprimento dos critérios de Milão – um nódulo inferior a 5 cm ou até 3 nódulos inferiores a 3 cm, sem invasão vascular ou extra-hepática. Grávidas e pacientes submetidos a mais do que uma modalidade terapêutica foram excluídos desta investigação. Era exigido que todos os participantes tivessem uma Tomografia Computorizada (TC) e/ou Ressonância Magnética (RM) anterior e posterior ao tratamento locorregional para apreciação da resposta radiológica.

### **Recolha de dados**

Todos os dados, demográficos e clínicos, foram obtidos através da consulta dos processos clínicos, em suporte papel e digital.

Devido à indisponibilidade de dados organizados respeitantes aos pacientes e respetivas datas de listagem para transplante, os participantes elegíveis foram selecionados através de uma lista de pacientes transplantados entre 2010 e 2021, tendo o critério relativo à data de listagem sido cumprido retrospectivamente. Consequentemente, a avaliação da taxa de *dropout* e suas causas não foi passível de ser realizada.

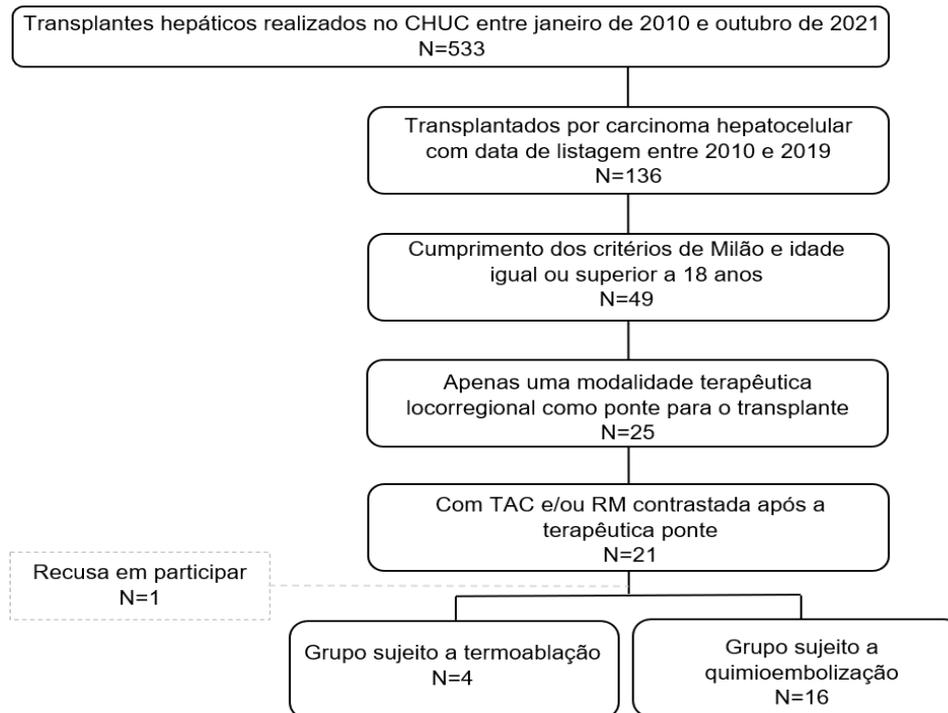


Figura 1. Seleção e distribuição de participantes

O tipo de terapêutica ponte locorregional a realizar foi discutida em reuniões multidisciplinares com envolvimento da Oncologia, Cirurgia Geral, Gastrenterologia/Hepatologia e Imagiologia, após análise do estado clínico e funcional do doente, bem como dos exames imagiológicos.

A apreciação da resposta radiológica à terapêutica foi quantificada através dos Critérios Modificados de Avaliação da Resposta nos Tumores Sólidos (*Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – mRECIST*), conforme sugerido pelas últimas *guidelines*.<sup>1,11,12</sup>

A resposta patológica foi aferida através da análise da peça pelo anatomopatologista no que concerne ao número de tumores na peça, presença de tumor viável e percentagem de necrose no explante, grau de diferenciação tumoral, e existência de invasão vascular.

A recorrência pós-transplante foi sempre confirmada por biópsia após o aparecimento de nódulos sugestivos nos exames imagiológicos de vigilância.

Todos os pacientes vivos responderam, após obtenção de consentimento informado (Anexo I), à versão 3.0 do questionário *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 - EORTC QLQ-C30*, traduzido e validado<sup>13</sup> para a população portuguesa (Anexo II). A permissão para a sua utilização foi obtida junto do seu grupo de estudo para a qualidade de vida - *EORTC Quality of Life Study Group* (Anexo III).

O questionário *EORTC QLQ-C30* compreende 30 questões desenvolvidas para avaliar a qualidade de vida em pacientes com cancro e é composto por 1 escala multi-item de avaliação do estado de saúde global, 5 escalas multi-itens funcionais (capacidades física, funcional, social, emocional e cognitiva), 3 escalas multi-itens de sintomas (fadiga, náusea e vômitos, e dor), e 6 escalas de itens individuais de sintomas/problemas (dispneia, obstipação, insónia, anorexia, diarreia e dificuldades financeiras).<sup>14</sup>

Para todas as escalas, à exceção da relativa ao estado de saúde global, em que há 7 possibilidades de resposta desde “péssima” a “ótima”, existem 4 formatos de resposta que vão do “não” ao “muito”. Tanto as escalas com multi-itens como as de itens isolados foram pontuadas entre 0 e 100, conforme as regras do manual de pontuação do *EORTC*, correspondendo um maior score a um maior nível de resposta. Assim, uma pontuação mais alta numa escala funcional representa um maior nível de funcionalidade; um maior score na escala respeitante ao estado de saúde global significa uma melhor qualidade de vida; e uma pontuação maior numa escala ou item de sintomas/problemas traduz um nível elevado de sintomatologia/problemas.<sup>15</sup>

## **Análise de dados**

Todos os dados foram analisados através do programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 27* para o *Windows* e o limiar escolhido para um valor p estatisticamente significativo foi de 0,05. O *follow-up* dos participantes foi realizado até janeiro de 2022.

Os dados foram expressos em média  $\pm$  desvio-padrão ou em mediana e amplitude interquartil ou amplitude, consoante a distribuição normal ou não normal, respetivamente, avaliada através do teste de *Shapiro-Wilk*. As variáveis categóricas foram comparadas através do teste exato de *Fisher*. O teste *t student* foi usado para comparar variáveis numéricas com distribuição normal, e o teste não paramétrico de *Mann-Whitney U* foi usado quando as variáveis não seguiam uma distribuição normal.

Uma análise de regressão linear foi realizada para correlacionar a resposta imagiológica pelos critérios *mRECIST* com a resposta patológica segundo a necrose tumoral. O coeficiente de correlação de *Spearman* foi calculado para medir a relação entre a resposta objetiva após a realização da terapêutica ponte e a necrose tumoral no explante.

A análise de sobrevivência foi realizada pelo método de *Kaplan-Meier* e comparada pelo teste *log-rank*.

## RESULTADOS

Da seleção dos participantes, resultou um grupo de 4 doentes que realizaram termoablação como ponte para o transplante e outro grupo de 16 pacientes submetidos a quimioembolização (Figura 1). Dos 4 doentes tratados com termoablação, 2 dos doentes realizaram ablação por radiofrequência e outros 2 foram tratados com ablação por micro-ondas. No grupo que efetuou quimioembolização, 1 dos participantes efetuou quimioembolização convencional e os restantes 15 foram submetidos a quimioembolização com microesferas carregadas (*Drug-Eluting Beads Transarterial Chemoembolization – DEB-TACE*). Dada a reduzida dimensão da amostra, os participantes foram agrupados de acordo com a terapêutica ponte genérica realizada.

Tabela 1. Caracterização demográfica e tumoral dos grupos

	Termoablação (n=4)	Quimioembolização (n=16)	Valor p
<b>Sexo</b>			1,000
<b>Masculino</b>	4 (100%)	15 (93,8%)	
<b>Feminino</b>	0 (0%)	1 (6,2%)	
<b>Idade ao diagnóstico (anos)</b>	65,5; 13	60,5; 46	0,249
<b>Idade na ponte (anos)</b>	65,5; 15	61,0; 46	0,385
<b>Doença Hepática</b>			0,228
<b>Hepatite B</b>	0 (0%)	1 (6,2%)	
<b>Hepatite C</b>	0 (0%)	7 (43,8%)	
<b>Alcoólica</b>	4 (100%)	6 (37,5%)	
<b>Criptogénica</b>	0 (0%)	2 (12,5%)	
<b>Classificação <i>Child</i> pré-ponte</b>			0,267
<b>A</b>	4 (100%)	10 (62,5%)	
<b>B</b>	0 (0%)	6 (37,5%)	
<b>C</b>	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Classificação <i>Child</i> pós-ponte</b>			0,624
<b>A</b>	4 (100%)	11 (68,8%)	
<b>B</b>	0 (0%)	4 (25%)	
<b>C</b>	0 (0%)	1 (6,2%)	
<b>Pontos <i>Child</i> pré-ponte</b>	5; 0	6; 3	0,022*
<b>Pontos <i>Child</i> pós-ponte</b>	5; 1	6; 2	0,249
<b>MELD original pré-ponte</b>	8 ± 2	11,69 ± 3,572	0,065
<b>MELD original pós-ponte</b>	8,50; 4	11; 5	0,148
<b>MELDNa pré-ponte<sup>a</sup></b>	9,50 ± 2,646	13,40 ± 2,995	0,030*
<b>MELDNa pós-ponte<sup>a</sup></b>	10; 4	13; 6	0,152
<b>AFP pré-ponte<sup>b</sup></b>	3,650; 21,5	34; 592,9	0,079
<b>AFP pós-ponte<sup>b</sup></b>	3,600; 147	7,400; 80	0,296
<b>Número de lesões pré-ponte</b>	1; 0	1; 1	0,290
<b>Maior lesão pré-ponte (cm)</b>	3,575 ± 0,0957	3,088 ± 1,0996	0,100

<b>mRECIST</b>			1,000
<b>Resposta completa</b>	2 (50%)	6 (37,5%)	
<b>Resposta parcial</b>	1 (25%)	4 (25%)	
<b>Doença estável</b>	1 (25%)	2 (12,5%)	
<b>Doença progressiva</b>	0 (0%)	4 (25%)	
<b>Tempo diagnóstico-ponte (meses)</b>	3; 5	5,5; 5	0,249
<b>Tempo diagnóstico-TH (meses)</b>	10; 12	11; 6	0,963
<b>Tempo ponte-TH (meses)</b>	7; 15	4,5; 5	0,335
<b>Tempo na lista de espera (meses)</b>	7; 14	4,5; 7	0,249
<b>Idade no TH (anos)</b>	66; 17	61; 46	0,385
<b>Tipo de enxerto</b>			1,000
<b>Cadáver</b>	4 (100%)	15 (93,8%)	
<b>Dador vivo</b>	0 (0%)	1 (6,2%)	
<b>Número de lesões no explante</b>	1; 3	2; 3	0,385
<b>Maior lesão no explante (cm)</b>	4,45; 2,7	3; 1,4	0,080
<b>Necrose tumoral no explante<sup>c</sup></b>			0,190
<b>Ausente (0%)</b>	0 (0%)	1 (6,2%)	
<b>Ligeira (1-49%)</b>	0 (0%)	7 (43,8%)	
<b>Significativa (50-99%)</b>	2 (66,7%)	8 (50%)	
<b>Completa (100%)</b>	1 (33,3%)	0 (0%)	
<b>Diferenciação tumoral no explante<sup>d</sup></b>			1,000
<b>Bem diferenciado (G1)</b>	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Moderadamente diferenciado (G2)</b>	3 (100%)	12 (80%)	
<b>Mal diferenciado (G3)</b>	0 (0%)	3 (20%)	
<b>Crítérios Milão no explante</b>			0,587
<b>Cumpre</b>	2 (50%)	11 (68,8%)	
<b>Não cumpre</b>	2 (50%)	5 (31,2%)	
<b>Invasão vascular no explante</b>			0,162
<b>Sim</b>	2 (50%)	2 (12,5%)	
<b>Não</b>	2 (50%)	14 (87,5%)	

Comparação entre as características dos grupos em estudo de 4 e 16 doentes submetidos a termoablação e quimioembolização, respetivamente. O teste de *Shapiro-Wilk* foi usado para avaliação da normalidade da distribuição e as variáveis foram comparadas com o teste *t student* no caso de distribuição normal e com o teste de *Mann Whitney* no caso de distribuição não normal, sendo os dados apresentados em média  $\pm$  desvio-padrão ou mediana; amplitude interquartil, respetivamente. Dados categóricos apresentados em frequência relativa (frequência absoluta em percentagem).

Abreviaturas: MELD Model for End-Stage Liver Disease, MELDNa Model for End-Stage Liver Disease including Sodium, AFP alfafetoproteína, mRECIST Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, TH Transplante Hepático

\* Valor p estatisticamente significativo

<sup>a</sup> MELDNa disponível em 4 pacientes no grupo da termoablação e 15 no grupo de quimioembolização

<sup>b</sup> AFP disponível em 4 pacientes no grupo da termoablação e 13 no grupo de quimioembolização

<sup>c</sup> Necrose tumoral disponível em 3 pacientes no grupo da termoablação e 16 no grupo de quimioembolização

<sup>d</sup> Diferenciação tumoral disponível em 3 pacientes no grupo da termoablação e 15 no grupo da quimioembolização

Todos os participantes estavam dentro dos critérios de Milão antes e após a realização do tratamento de *bridging*. As características demográficas, clínicas, laboratoriais, imagiológicas e anatomopatológicas dos participantes estão resumidas por grupo de tratamento na Tabela 1.

A Tabela 2 sumaria a comparação da resposta tumoral imagiológica e patológica. De entre as 7 respostas completas identificadas pelos critérios *mRECIST*, apenas 1 delas foi confirmada como necrose tumoral completa anatomopatológica e pertencia ao grupo submetido a termoablação.

Globalmente, observa-se uma relação elevada e positiva estatisticamente significativa entre a resposta imagiológica pelos critérios *mRECIST* e a resposta patológica segundo a necrose tumoral das lesões no explante ( $\rho = 0,628$ ;  $p = 0,004$ ).

Quando analisada por grupo de tratamento, constatou-se que no grupo que realizou ponte com termoablação, essa relação apesar de positiva e elevada não é estatisticamente significativa ( $\rho = 0,866$ ;  $p = 0,333$ ), ao contrário do grupo submetido a quimioembolização, em que a relação é elevada, positiva e estatisticamente significativa ( $\rho = 0,729$ ;  $p = 0,001$ ).

Tabela 2. Concordância entre a resposta imagiológica e a resposta patológica

Necrose tumoral <sup>a</sup>	<i>mRECIST</i>				Ró de <i>Spearman</i>	Valor $p$
	Resposta completa	Resposta parcial	Doença estável	Doença progressiva		
<b>Termoablação</b>					0,866	0,333
<b>Ausente (0%)</b>	0	0	0	0		
<b>Ligeira (1-49%)</b>	0	0	0	0		
<b>Significativa (50-99%)</b>	0	1	0	1		
<b>Completa (100%)</b>	1	0	0	0		
<b>Quimioembolização</b>					0,729	0,001*
<b>Ausente (0%)</b>	0	0	0	1		
<b>Ligeira (1-49%)</b>	1	1	2	3		
<b>Significativa (50-99%)</b>	5	3	0	0		
<b>Completa (100%)</b>	0	0	0	0		
<b>Global</b>					0,628	0,004*
<b>Ausente (0%)</b>	0	0	0	1		
<b>Ligeira (1-49%)</b>	1	1	2	3		
<b>Significativa (50-99%)</b>	5	4	0	1		
<b>Completa (100%)</b>	1	0	0	0		

O coeficiente de correlação de *Spearman* foi usado para medir a relação entre a resposta objetiva após a realização da terapêutica ponte e a necrose tumoral no explante

Abreviaturas: *mRECIST Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

\* Valor  $p$  estatisticamente significativo

<sup>a</sup> Necrose tumoral disponível em 3 pacientes no grupo da termoablação e 16 no grupo de quimioembolização

O tempo mediano de seguimento desde o transplante foi de 43 (amplitude interquartil: 75,25) meses para o grupo que realizou ponte com termoablação e 38 (amplitude interquartil: 45) meses para o grupo que fez ponte com quimioembolização ( $p=0,892$ ).

A sobrevivência global após o transplante foi, respectivamente para o grupo que realizou termoablação e para o grupo submetido a quimioembolização, de 100% vs 81,3% aos 6 meses; 66,7% vs 81,3% ao fim de 1 ano; 66,7% vs 75% aos 3 anos; e 66,7 vs 64,3% aos 5 anos,  $p=0,805$  (Figura 2).

A sobrevivência livre de recorrência aos 6 meses, 1, 3 e 5 anos pós-transplante foi, respectivamente, de 100%, 66,7%, 66,7% e 66,7% para o grupo submetido a termoablação vs. 81,3%, 81,3%, 67,5% e 57,9% para o grupo quimioembolizado,  $p=0,935$  (Figura 3).

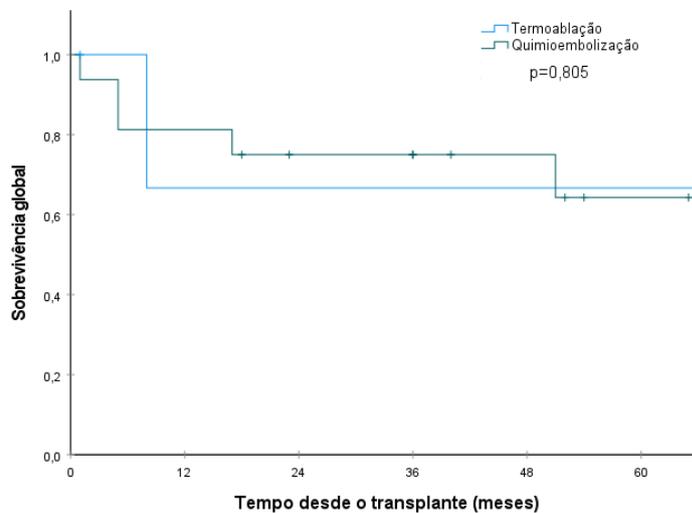


Figura 2. Sobrevivência global pós-transplante

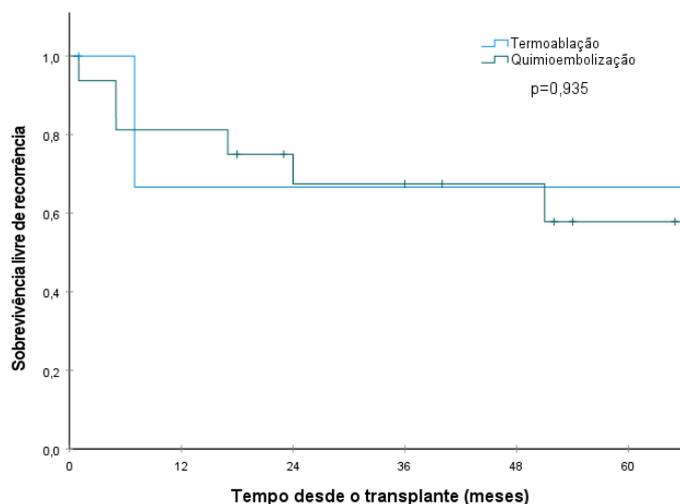


Figura 3. Sobrevivência livre de recorrência pós-transplante

As diferentes escalas que compõem o questionário *EORTC QLQ-C30* foram comparadas entre o grupo que realizou ponte com termoablação e o grupo que foi sujeito a quimioembolização e os resultados estão descritos na Tabela 3.

O grupo submetido a termoablação apresentou melhores pontuações medianas nas escalas de estado de saúde global, capacidade emocional e cognitiva, mas mais problemas relacionados com fadiga, obstipação e diarreia após o transplante, embora nenhuma destas diferenças seja estatisticamente significativa.

As pontuações medianas do grupo tratado com quimioembolização respeitantes às capacidades físicas e funcionais foram melhores, mas este grupo reportou mais dificuldades financeiras, apesar de estas diferenças serem insignificantes do ponto de vista estatístico.

Tabela 3. Comparação por escala do questionário *EORTC QLQ C30* entre grupos de estudo

<b>Escala do <i>EORTC QLQ-C30</i></b>	<b>Termoablação (n=2)</b>	<b>Quimioembolização (n=11)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Estado de saúde global</b>	70,85; 41,7	66,7; 100	0,641
<b>Capacidade física</b>	70,00; 33,4	86,7; 40	0,308
<b>Capacidade funcional</b>	83,35; 33,3	100; 83,3	0,769
<b>Capacidade emocional</b>	95,85; 8,3	83,3; 66,7	0,410
<b>Capacidade cognitiva</b>	91,65; 16,7	83,3; 66,7	0,769
<b>Capacidade social</b>	100; 0	100; 66,7	0,513
<b>Fadiga</b>	27,8; 55,6	22,2; 88,9	1,000
<b>Náuseas e vômitos</b>	0; 0	0; 33,3	0,769
<b>Dor</b>	16,65; 33,3	16,7; 100	1,000
<b>Dispneia</b>	0; 0	0; 33,3	0,923
<b>Insónia</b>	0; 0	0; 66,7	0,513
<b>Perda de apetite</b>	0; 0	0; 66,7	0,923
<b>Obstipação</b>	16,65; 33,3	0; 33,3	0,641
<b>Diarreia</b>	16,65; 33,3	0; 66,7	0,923
<b>Dificuldades financeiras</b>	0; 0	33,3; 100	0,231

Pontuação por escala do questionário *EORTC QLQ-C30* de acordo com o tratamento ponte realizado. Dados apresentados em mediana; amplitude e comparados pelo teste de *Mann Whitney*.

## DISCUSSÃO

Este é um dos escassos estudos que avalia a qualidade de vida pós-transplante de doentes com carcinoma hepatocelular com base na terapêutica de ponte realizada e, ao nosso melhor conhecimento, é o primeiro estudo deste tipo realizado em Portugal.

Embora a janela temporal deste estudo seja larga, os critérios de inclusão específicos e, talvez restritivos, resultaram numa amostra reduzida, que pode ter impactado eventuais significâncias estatísticas.

Apesar disso, a nossa amostra não difere consideravelmente em relação aos fatores epidemiológicos conhecidos do carcinoma hepatocelular e população potencialmente transplantada: a maioria dos indivíduos é do sexo masculino, e tem doença hepática subjacente de etiologia dominada pela doença hepática alcoólica e hepatites virais.

Uma das principais limitações desta investigação, cujo objetivo era avaliar a efetividade comparativa das terapêuticas locorregionais como ponte, é a incapacidade de avaliar a taxa de *dropout*, sobretudo por progressão tumoral, que está instituída como *endpoint* fundamental neste tipo de estudos.<sup>2</sup>

Isto deve-se, como foi referido, ao facto de ser o primeiro estudo deste tipo realizado no CHUC, e da dificuldade de cruzar e obter a informação completa do doente, dado que o programa de gestão de pacientes é recente e veio substituir os registos em papel e por serviço.

Outra limitação deste estudo prende-se com o facto de o questionário de avaliação da qualidade de vida não ter sido aplicado no mesmo *timing* pós-transplante a todos os doentes, o que pode ter tido impacto no enviesamento dos resultados e de eventuais diferenças intergrupais, uma vez que durante o primeiro ano após a transplantação é frequente haver uma melhoria da qualidade de vida no que diz respeito à somatização, depressão e ansiedade, que volta a piorar durante o período de seguimento a longo prazo. Isto porque numa primeira fase após o transplante os doentes têm a perceção de uma nova vida, enquanto que a longo prazo o desenvolvimento de efeitos secundários, principalmente devidos à imunossupressão, se torna evidente e passa afetar a perceção da qualidade de vida.<sup>3</sup>

Além disso, o *EORTC QLQ-C30* é uma ferramenta genérica para pacientes com cancro, que não avalia os sintomas específicos relacionados com o carcinoma hepatocelular. O grupo de estudo da *EORTC* desenvolveu, entretanto, um módulo suplementar direcionado a doentes com carcinoma hepatocelular, o *EORTC QLQ-HCC18*. Contudo, este módulo específico ainda

não foi validado para pacientes sujeitos a transplantação hepática nem para a população portuguesa.<sup>6</sup>

## CONCLUSÃO

Este estudo visava concluir sobre a possibilidade de existência de diferenças relevantes entre o uso das terapêuticas locorregionais como ponte para o transplante hepático no carcinoma hepatocelular relativamente a resposta imagiológica e patológica, sobrevivência, recorrência, e qualidade de vida pós-transplante.

Em resumo, a diferenciação de terapêutica locorregional usada como ponte para o transplante não tem, aparentemente, impacto no grau de resposta imagiológica e patológica obtida, na sobrevivência e recorrência pós-transplante.

A associação entre a resposta imagiológica e a necrose tumoral no explante foi elevada e positiva em ambos os grupos, embora só tenha sido estatisticamente significativa no grupo submetido a quimioembolização.

A qualidade de vida pós-transplante entre grupos de tratamento variou consoante a escala em questão, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Tal pode dever-se ao número reduzido de participantes neste estudo. Assim, é fortemente recomendado que futuros estudos deste tipo incluam a avaliação da qualidade de vida como *endpoint*, por forma a que o verdadeiro impacto das terapêuticas possa ser determinado.

Igualmente relevante é a aplicação do questionário de qualidade de vida decorridos períodos temporais iguais após o transplante, ou o tratamento, em todos os doentes, por forma a aferir uniformemente a sua perceção.

Muito embora esta investigação tenha gerado baixas relações, identificou aspetos que merecem ser aprofundados e padronizados em estudos mais alargados e específicos.

## REFERÊNCIAS

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236
2. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol*. 2013;58(3):609-18.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433–85
4. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol*. 2017;67(1):92-99.
5. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM, Klintmalm GB, Senguttuvan S, Florman SS, et al. Impact of Pretransplant Bridging Locoregional Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma Within Milan Criteria Undergoing Liver Transplantation: Analysis of 3601 Patients From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann. Surg*. 2017;266:525–535
6. Chie WC, Blazeby JM, Hsiao CF, Chiu HC, Poon RT, Mikoshiba N, et al. International cross-cultural field validation of an european organization for research and treatment of cancer questionnaire module for patients with primary liver cancer, the european organization for research and treatment of cancer quality-of-life questionnaire HCC18. *Hepatology*. 2012;55(4):1122–1129.
7. Zhang W, Xu AH, Wang W, Wu YH, Sun QL, Shu C. Radiological appearance of hepatocellular carcinoma predicts the response to trans-arterial chemoembolization in patients undergoing liver transplantation. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1041.
8. Habibollahi P, Shamchi SP, Choi JM, Gade TP, Stavropoulos SW, Hunt SJ, et al. Association of Complete Radiologic and Pathologic Response following Locoregional Therapy before Liver Transplantation with Long-Term Outcomes of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(3):323-329.
9. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer*. 2002;38:125–133
10. Gandhi S, Khubchandani S, Iyer R. Quality of life and hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Onc*. 2014;5(4):296–317

11. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30:52–60.
12. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *J Hepatol.* 2020;72(2):288-306.
13. Pais-Ribeiro J, Pinto C, Santos C. Validation study of the Portuguese version of the QLC-C30-V.3. *Psicol Saúde Doenças.* 2008;9(1):89–102
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365-76.
15. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2001

## **ANEXOS**

**ANEXO I**

Consentimento Informado

 <p><b>CHUC</b> CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA</p>	<b>INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO</b>	IM-02.01  Próxima Revisão: Junho/2023
Comissão de Ética para a Saúde		Página 1 de 5

**TÍTULO DO PROJETO DE INVESTIGAÇÃO:**

PONTE PARA O TRANSPLANTE NO CARCINOMA HEPATOCELULAR: UM ESTUDO DE EFETIVIDADE DO MUNDO REAL

**PROMOTOR:**

Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**INVESTIGADOR COORDENADOR:**

Não se aplica

**CENTRO DE ESTUDO CLÍNICO:**

Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

**INVESTIGADOR:**

Rita Maria Dionísio Buco

**MORADA:**

Rua Raposo Marques, nº4, 1º andar

**CONTACTO TELEFÓNICO:**

925143281

**NOME DO PARTICIPANTE:**

É convidado(a) a participar voluntariamente neste estudo porque na sequência do seu diagnóstico de neoplasia do fígado foi submetido a terapêuticas locais enquanto aguardava o seu transplante, com o objetivo de minimizar a progressão do seu tumor e permitir que se mantivesse elegível para a transplantação. Como os resultados destas terapêuticas não são iguais em todos os doentes estudados, seria importante clarificar as mais valias de cada uma em termos de efetividade, e assim contribuir para uma melhor seleção do tratamento a realizar em futuros doentes com carcinoma hepatocelular em espera para transplante.

As informações que se seguem destinam-se a esclarecê-lo acerca da natureza, alcance, consequências e risco do estudo, de modo a permitir que, depois de esclarecido, se encontre capaz de decidir participar, ou não, neste estudo.

Caso não tenha qualquer dúvida acerca do mesmo, deverá tomar a decisão de participar ou não. Se não quiser participar não sofrerá qualquer tipo de penalização. Caso queira participar, ser-lhe-á solicitado que assine e date este formulário.

Após a sua assinatura e a do Investigador, ser-lhe-á entregue uma cópia, que deve guardar.

**1. INFORMAÇÃO GERAL E OBJETIVOS DO ESTUDO**

Este estudo irá decorrer no Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) e tem por objetivo(s) comparar a efetividade das diversas terapêuticas locais usadas no *bridging* (tratamentos realizados enquanto aguarda o tratamento principal para evitar o agravamento da doença) para transplante no carcinoma hepatocelular.

Trata-se de um estudo observacional, pelo que não será feita nenhuma alteração na sua medicação ou tratamentos habituais.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), de

 <b>CHUC</b> CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA	<b>INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE          CONSENTIMENTO INFORMADO</b>	IM-02.01  Próxima Revisão: Junho/2023
Comissão de Ética para a Saúde		Página 2 de 5

modo a garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar de todos os participantes induídos e garantir prova pública dessa proteção.

## **2. PLANO E METODOLOGIA DO ESTUDO**

Após o seu consentimento, caso assim o entenda, ser-lhe-á solicitado que responda a um questionário (tempo estimado de resposta: 10 minutos) para avaliar a sua qualidade de vida após o transplante, sendo os restantes dados necessários ao estudo cedidos pelo Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. De acordo com o tratamento a que foi sujeito previamente ao transplante, será incluído num grupo de doentes que realizaram essa mesma terapêutica, com posterior confrontação estatística com os grupos de doentes que realizaram terapêuticas distintas, a fim de comparar os resultados de cada uma.

## **3. PROTEÇÃO DE DADOS DOS PARTICIPANTES**

### **3.1 Responsável pelos dados**

Rita Maria Dionísio Buco

### **3.2 Recolha de dados**

Processo Clínico, Questionário (envio por correio eletrónico ou preenchimento presencial em suporte papel, caso o doente esteja em consulta)

### **3.3 Categorias de dados**

Sexo, idade/data de nascimento, data de diagnóstico do carcinoma hepatocelular, existência de doença hepática subjacente e etiologia;  
 Data de entrada para a lista de espera para transplante e protocolo do tratamento neoadjuvante realizado; score *Child-Pugh*, MELD, valores de alfa feto-proteína, e imagens e relatórios dos exames imagiológicos (TAC/RM) de avaliação das lesões antes e após o *bridging*, antes e após a neoadjuvância;  
 Data do transplante e tipo de enxerto (cadáver ou dador vivo), existência ou não de recorrência do hepatocarcinoma (e data), e sobrevivência ou falecimento do doente (e data); caso não tenha sido realizado transplante, o motivo;  
 Análise anatomopatológica do fígado explantado (presença ou não de tumor viável e percentagem de necrose na peça)

### **3.4 Tratamento de dados**

Os dados recolhidos ficarão armazenados durante o tempo estritamente necessário ao cumprimento da finalidade do estudo num ficheiro no computador da investigadora, protegido por senha de acesso e pelas mais recentes atualizações de antivírus e de segurança propostas pelo software.

### **3.5 Medidas de proteção adotadas**

Codificação dos dados

### **3.6 Prazo de conservação dos dados**

Até um máximo de 5 anos

 <p><b>CHUC</b> CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA</p>	<b>INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO</b>	IM-02.01  Próxima Revisão: Junho/2023
Comissão de Ética para a Saúde		Página 3 de 5

### **3.7 Informação em caso de publicação**

Em caso de publicação será preservada a anonimização dos dados

### **4. RISCOS E POTENCIAIS INCONVENIENTES PARA O PARTICIPANTE**

Tendo em conta que se trata de um estudo observacional, não são conhecidos nem esperados quaisquer riscos ou inconvenientes para o participante, a quem será pedido que responda a um questionário, cujo tempo estimado de resposta é de 10 minutos

### **5. POTENCIAIS BENEFÍCIOS**

As conclusões deste estudo poderão contribuir para a identificação dos tratamentos mais efetivos no controlo do crescimento tumoral enquanto os doentes com carcinoma hepatocelular aguardam o transplante hepático (terapêuticas de *bridging*), auxiliando na seleção do tratamento mais adequado a efetuar nestes doentes e, assim, contribuir para uma maior e melhor sobrevida.

### **6. NOVAS INFORMAÇÕES**

Nada a acrescentar

### **7. RESPONSABILIDADE CIVIL**

Não se aplica

### **8. PARTICIPAÇÃO / RETIRADA DO CONSENTIMENTO**

É inteiramente livre de aceitar ou recusar participar neste estudo. Pode retirar o seu consentimento em qualquer altura, através da notificação ao investigador, sem qualquer consequência, sem precisar de explicar as razões, sem qualquer penalização ou perda de benefícios e sem comprometer a sua relação com o investigador que lhe propõe a participação neste estudo.

O consentimento entretanto retirado não abrange os dados recolhidos e tratados até essa data.

O investigador do estudo pode decidir terminar a sua participação neste estudo se entender que não é do melhor interesse continuar nele. A sua participação pode também terminar se o plano do estudo não estiver a ser cumprido. O investigador notificará-lo-á se surgir uma dessas circunstâncias.

### **9. CONFIDENCIALIDADE**

Será garantido o respeito pelo direito do participante à sua privacidade e à proteção dos seus dados pessoais; devendo ainda ser assegurado que será cumprido o dever de sigilo e de confidencialidade a que se encontra vinculado, conforme disposto no artigo 29.º da Lei n.º 58/2019, de 08/08.

 <b>CHUC</b> CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA	<b>INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE          CONSENTIMENTO INFORMADO</b>	IM-02.01  Próxima Revisão: <b>Junho/2023</b>
Comissão de Ética para a Saúde		Página 4 de 5

### **10 – DIREITO DE ACESSO E RETIFICAÇÃO**

Pode exercer o direito de acesso, retificação e oposição ao tratamento dos seus dados. Contudo, este direito pode ser sujeito a limitações, de acordo com a Lei.

### **11. REEMBOLSO E/OU RESSARCIMENTO DO PARTICIPANTE**

Não se aplica

### **12. COMPENSAÇÃO DO CENTRO DE ESTUDO / INVESTIGADOR**

Não se aplica

### **13. CONTACTOS**

**Se tiver questões sobre este estudo deve contactar:**

<b>Investigador</b>	RITA MARIA DIONÍSIO BUCO
<b>Morada</b>	RUA RAPOSO MARQUES, Nº4, 1º ANDAR
<b>Telefone</b>	925143281
<b>Email</b>	ritabuco@sapo.pt

**Se tiver dúvidas relativas aos seus direitos como participante deste estudo, poderá contactar:**

Presidente da Comissão de Ética do CHUC  
 Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
 Praceta Mota Pinto, 3000 075 Coimbra  
 Telefone: 239 400 400  
 e-mail: secetica@chuc.min-saude.pt

NÃO ASSINE ESTE FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO A MENOS QUE TENHA TIDO A OPORTUNIDADE DE PERGUNTAR E TER RECEBIDO RESPOSTAS SATISFATÓRIAS A TODAS AS SUAS PERGUNTAS.

### **CONSENTIMENTO INFORMADO**

**Título do Projeto de Investigação**

PONTE PARA O TRANSPLANTE NO CARCINOMA HEPATOCELULAR: UM ESTUDO DE EFETIVIDADE DO MUNDO REAL

**Nome do Participante:**

**BI / CC:**

**Contactos:**

**Nome do Investigador:** Rita Maria Dionísio Buco

 <b>CHUC</b> CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA	<b>INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE          CONSENTIMENTO INFORMADO</b>	IM-02.01  Próxima Revisão: <b>Junho/2023</b>
Comissão de Ética para a Saúde		Página 5 de 5

No âmbito da realização do Projeto de Investigação acima mencionado, declaro que tomei conhecimento:

- a. do conteúdo informativo anexo a este formulário e aceito, de forma voluntária, participar neste estudo;
- b. da natureza, alcance, consequências, potenciais riscos e duração prevista do estudo, assim como do que é esperado da minha parte, enquanto participante;
- c. e compreendi as informações e esclarecimentos que me foram dados. Sei que a qualquer momento poderei colocar novas questões ao investigador responsável pelo estudo;
- d. que o investigador se compromete a prestar qualquer informação relevante que surja durante o estudo e que possa alterar a minha vontade de continuar a participar;
- e. e aceito cumprir o protocolo deste estudo. Comprometo-me ainda a informar o investigador de eventuais alterações do meu estado de saúde que possam ocorrer *(quando aplicável)*;
- f. e autorizo a utilização e divulgação dos resultados do estudo para fins exclusivamente científicos e permito a divulgação desses resultados às autoridades competentes;
- g. que posso exercer o meu direito de retificação e/ou oposição, nos limites da Lei;
- h. que sou livre de desistir do estudo a qualquer momento, sem ter de justificar a minha decisão e sem sofrer qualquer penalização. Sei também que os dados recolhidos e tratados até a essa data serão mantidos;
- i. que o investigador tem o direito de decidir sobre a minha eventual saída prematura do estudo e se compromete a informar-me do respetivo motivo;
- j. que o estudo pode ser interrompido por decisão do investigador, do promotor ou das autoridades reguladoras.

<b>Local e data:</b>	<b>Assinaturas</b>
	<b>Participante:</b>
	<b>Representante legal:</b>
	<b>Representante legal:</b>
	<b>Investigador (*):</b>

**(\*)** Confirmo que expliquei ao participante acima mencionado a natureza, o alcance e os potenciais riscos do estudo acima mencionado.

## **ANEXO II**

Questionário EORTC QLQ-C30 (com folha de rosto)

## QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Este questionário enquadra-se na investigação “PONTE PARA O TRANSPLANTE NO CARCINOMA HEPATOCELULAR: UM ESTUDO DE EFETIVIDADE DO MUNDO REAL” no âmbito de um trabalho final do Mestrado em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra realizado no Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

O presente questionário é individual e confidencial, e os dados recolhidos e resultados obtidos serão utilizados apenas para fins académicos (trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina). Assim, as suas respostas são reservadas e protegidas, e em caso de publicação o anonimato das mesmas será preservado.

As instruções de resposta às questões colocadas são fornecidas ao longo do questionário e não existem respostas corretas e erradas, pelo que pedimos que seja o mais sincero possível.

Obrigada pela sua colaboração.

A INVESTIGADORA PRINCIPAL,

Rita Maria Dionísio Buco

(Rita Maria Dionísio Buco)

Coimbra, Março de 2021



**EORTC QLQ-C30 (version 3)**

Gostaríamos de conhecer alguns pormenores sobre si e a sua saúde. Por favor, responda você mesmo/a a todas as perguntas fazendo um círculo à volta do número que melhor se aplica ao seu caso. Não há respostas certas nem erradas. A informação fornecida é estritamente confidencial.

Escreva as iniciais do seu nome:

--	--	--	--	--

A data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

A data de hoje (dia, mês, ano):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
1. Custa-lhe fazer esforços mais violentos, por exemplo, carregar um saco de compras pesado ou uma mala?	1	2	3	4
2. Custa-lhe percorrer uma <u>grande</u> distância a pé?	1	2	3	4
3. Custa-lhe dar um <u>pequeno</u> passeio a pé, fora de casa?	1	2	3	4
4. Precisa de ficar na cama ou numa cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Precisa que o/a ajudem a comer, a vestir-se, a lavar-se ou a ir à casa de banho?	1	2	3	4

**Durante a última semana :**

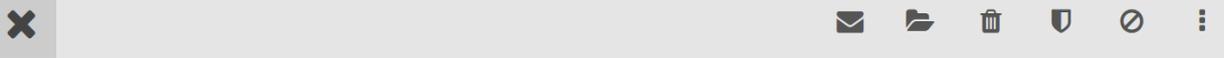
	Não	Um pouco	Bastante	Muito
6. Sentiu-se limitado/a no seu emprego ou no desempenho das suas actividades diárias?	1	2	3	4
7. Sentiu-se limitado/a na ocupação habitual dos seus tempos livres ou noutras actividades de lazer?	1	2	3	4
8. Teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Teve dores?	1	2	3	4
10. Precisou de descansar?	1	2	3	4
11. Teve dificuldade em dormir?	1	2	3	4
12. Sentiu-se fraco/a?	1	2	3	4
13. Teve falta de apetite?	1	2	3	4
14. Teve enjoos?	1	2	3	4
15. Vomitou?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte



### **ANEXO III**

Permissão para a utilização do questionário EORTC QLQ-C30, pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*



## Your request for an EORTC-questionnaire Request ID : 73095

De: <no-reply@eortc.be>

Para: <ritabuco@sapo.pt> ▾

sexta, 22 jan 2021 10:40

Responder ▾

Dear Rita Buco,

Thank you for registering on the EORTC Quality of Life Group website.

Your registration to obtain permission to use our tools has been approved. During the registration process you agreed to our terms and conditions regarding the academic use of our questionnaires. You can review the terms and conditions [here](#).

Please find below the links to the requested tools:

[QLQ-C30 Core Questionnaire - Portuguese \(Portugal\)](#)

### Scoring Manuals:

[C30 Scoring Manual](#)

EORTC

<http://www.eortc.org>

<http://qol.eortc.org>

### NOTE:

**This email was automatically generated. Since this email is an automatic notification, we are unable to receive replies. Please do not respond to this email address.**



[Disclaimer](#) | [Twitter](#) [Facebook](#) [LinkedIn](#)

