

ESTUDIO NEOCOPING: AFRONTAMIENTO, CALIDAD DE VIDA Y TOLERANCIA A LA QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER EN ESTADIO PRECOZ TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Tesis presentada por
David Gómez Sánchez

Universidad del País Vasco – Euskal Herriko Unibertsitatea

Abril 2021

ESTUDIO NEOCOPING: AFRONTAMIENTO, CALIDAD DE VIDA Y TOLERANCIA A LA QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER EN ESTADIO PRECOZ TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Tesis presentada por
David Gómez Sánchez

Universidad del País Vasco – Euskal Herriko Unibertsitatea

Tesis dirigida por
Dra. Caterina Calderón Garrido
Dra. Paula Jiménez Fonseca

Tutor
Dr. Agustín Martínez Ibargüen

A mi pareja Bárbara por su apoyo incondicional
A mis padres y hermana por estar siempre a mi lado
A mis abuelos por protegerme sin estar presentes
A la Dra. Jiménez Fonseca por ayudarme y motivarme
A mis compañeros y amigos por sacarme una sonrisa

Mila esker denoi

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quisiera agradecer al servicio de oncología médica del Hospital Universitario Central de Asturias por despertar en mí el interés por los pacientes oncológicos más allá de la parte meramente clínica, así como por proporcionarme una buena formación. También dar las gracias al jefe de servicio el Dr. Emilio Esteban, que siempre me ofreció su ayuda cuando más la he necesitado.

Agradecer a los pacientes por su participación en el estudio, sin su generosidad y esfuerzo mi trabajo no hubiera podido dar resultado.

Dar las gracias a la Universidad del País Vasco por darme la oportunidad y las herramientas necesarias para realizar esta tesis doctoral, así como a mi tutor el Dr. Agustín Martínez.

Un apartado diferente se merecen mis dos directoras de tesis, la Dra. Caterina Calderón, por ofrecerme colaborar en nuevos proyectos, prestarme su ayuda y contagiarme su motivación. En segundo lugar la Dra. Jiménez Fonseca, no puedo describir en estas palabras lo importante que has sido, tanto en este proyecto como a lo largo de mi carrera profesional, gracias por dejarme disfrutar durante estos años de tu sabiduría, humildad y valor humano.

No me olvido de mi familia laboral, y más concretamente de mis compañeros residentes y amigos Jorge, Sena, Débora, Luka, Adán y Verónica por su implicación en el proyecto, pero sobre todo por enseñarme que trabajo y amistad pueden ir unidos de la mano.

Me gustaría dar las gracias también a mis amigos desde que era pequeño, hemos crecido juntos y a día de hoy continuamos como si el tiempo no hubiese pasado. Gracias por ser la vía de escape necesaria en los momentos más complicados.

Una mención especial a mi pareja Bárbara, mi otra mitad, aquella persona que nunca crees encontrar en tu vida pero llega, gracias por la complicidad y confianza depositada, fuiste la primera piedra de este proyecto.

Agradecer a mis padres, por darme la libertad para poder emprender el camino que me ha llevado hasta aquí. Gracias por vuestro ejemplo, honestidad y por haber estado siempre a mi lado. Sin vosotros nada de esto hubiera sido posible. A mi hermana Itziar, por su generosidad y buen corazón a pesar de ser una guerrera. Gracias por cuidarme y preocuparte por mí.

Finalmente agradecer a todas las personas que no he mencionado pero forman parte de mi vida, ayudándome con este y otros proyectos. Realizar una última mención a mis abuelos que aunque ya no estén presentes conmigo sé que estarían orgullosos de mi trabajo, ellos son parte de la motivación que me ha hecho dedicarme a esta profesión y me ayuda a continuar con mi trabajo con ilusión, allá donde estéis muchas gracias.

ÍNDICE

	<u>Pág.</u>
1. ABREVIATURAS	15
2. INTRODUCCIÓN	17
2.1 Otros artículos publicados durante el periodo de tesis doctoral	18
3. RESUMEN	21
4. MARCO TEÓRICO	23
4.1 Toxicidad de la quimioterapia adyuvante en cáncer de colon y su impacto en calidad de vida	23
4.2 Obesidad y tolerancia al tratamiento adyuvante en cáncer de colon	24
4.3 Relación del apoyo social y bienestar psicológico con el afrontamiento en cáncer de mama	25
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	29
5.1 Hipótesis y objetivos del estudio 1	29
5.2 Hipótesis y objetivos del estudio 2	29
5.3 Hipótesis y objetivos del estudio 3	30
6. METODOLOGÍA	31
6.1 Diseño del estudio	31
6.2 Población del estudio	31
6.3 Variables del estudio	32
6.4 Análisis estadísticos	34
6.4.1 Análisis general	34
6.4.2 Análisis específicos llevados a cabo en cada estudio	35

7. RESULTADOS	37
7.1 Toxicidad de la quimioterapia adyuvante en cáncer de colon y su impacto en calidad de vida	37
7.2 Obesidad y tolerancia al tratamiento adyuvante en cáncer de colon	42
7.3 Relación del apoyo social y bienestar psicológico con el afrontamiento en cáncer de mama	48
8. DISCUSIÓN	53
8.1 Toxicidad de la quimioterapia adyuvante en cáncer de colon y su impacto en calidad de vida	53
8.2 Obesidad y tolerancia al tratamiento adyuvante en cáncer de colon	54
8.3 Relación del apoyo social y bienestar psicológico con el afrontamiento en cáncer de mama	58
9. CONCLUSIONES	61
10. BIBLIOGRAFÍA	63
11. ANEXOS	75
11.1 Anexo 1. Clasificación de la AEMPS del estudio NEOcoping	75
11.2 Anexo 2. Aprobación por el CEImPA, comité de referencia del estudio NEOcoping	77
11.3 Anexo 3. Hoja de información al paciente y consentimiento informado del estudio NEOcoping	79
11.4 Anexo 4. Listado de centros e investigadores principales del estudio NEOcoping	83
11.5 Anexo 5. Trabajos publicados o aceptados	85

ÍNDICE DE TABLAS

	<u>Pág.</u>
Tabla 1. Descripción de la cohorte total, formada por 3 clases de pacientes con cáncer de colon	38
Tabla 2. Índices del modelo de análisis de clases latentes	39
Tabla 3. Características psicosociales de toxicidad en las tres clases latentes	41
Tabla 4. Características clínicas basales de los pacientes con y sin obesidad	43
Tabla 5. Características psicosociales de los pacientes con y sin obesidad	45
Tabla 6. Toxicidad al final de la quimioterapia adyuvante	47
Tabla 7. Características clínicas basales de las pacientes	49
Tabla 8. Resultados de las variables de las escalas	50
Tabla 9. Correlación de las variables sociodemográficas y de apoyo social percibido con las estrategias de afrontamiento	51
Tabla 10. Resumen de los análisis de regresión para el malestar psicológico y el apoyo social percibido que predicen las estrategias de afrontamiento del cáncer de mama	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Toxicidad de las tres clases latentes

40

1. ABREVIATURAS

SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SG	Supervivencia Global
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confianza
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad
IMC	Índice de Masa Corporal
RR	Riesgo Relativo
M-MAC	The Mini-Mental Adjustment to Cancer
PDRQ-9	Patient-Doctor Relationship Questionnaire-9
DRS	Decision Regret Scale
EORTC-QLC-C30	The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire
BPI	Brief Pain Inventory
BSI-18	Brief Symptom Inventory-18
BFI-10	Big Five Inventory-10
MSPSS	Mental Scale of Perceived Social Support
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
DE	Desviación Estándar
INT-0089	Intergroup 0089 treatment trial

2. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo se presenta para obtener el grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad del País Vasco. Es el resultado del trabajo realizado entre los años 2018 y 2021 en el Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo).

Este trabajo se presenta como un compendio de tres artículos originales de investigación, publicados en los años 2020 y 2021, indexados en el Journal Citation Reports (secciones Science Citation Index -SCI- y Social Science Citation Index -SSCI-).

El presente proyecto de doctorado se enmarca dentro del grupo de investigación dirigido por la Dra. Caterina Calderón y la Dra. Paula Jiménez Fonseca en el grupo de cuidados continuos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), del cual formo parte como investigador desde 2017. Para el trabajo de NEOcoping se contó con la beca ONVIDA del grupo FSEOM en 2015. Recientemente se han obtenido dos ayudas más para el estudio NEOetic (FSEOM 2018 y ASTRAZENECA 2020).

A continuación, se listan las referencias de los tres artículos de este compendio, junto al orden el cual serán referidos a lo largo del documento:

Artículo 1: **Gómez, D.;** Calderón, C.; Carmona-Bayonas, A.; Cacho-Lavin, D.; Muñoz, M.M.; Martínez-Cabañes, R.; Jiménez-Fonseca, P. (2020). Impact of adjuvant therapy toxicity on quality of life and emotional symptoms in patients with colon cancer: a latent class analysis. *Clinical Translational Oncology*. JCR, IF: 2,732, SJR: 0,819, Q2 *Oncology*, Q2 *Medicine (miscellaneous)*, Q3 *Cancer Research*. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02454-z>

Artículo 2: **Gómez, D.;** Jiménez-Fonseca, P.; Manzano-Fernández, A.; Cruz-Castellanos, P.; Valero-Arbizu, M.; Martínez-Cabañes, R.; Lorente-Estellés, D.; Ferreira, E.; Del-Rio, J.; García-García, T.; Carmona-Bayonas, A.; Calderon, C. (2021). Impact of obesity on quality of life, psychological distress, and coping on patients with colon cancer. *The Oncologist*. IF: 5,024, SJR: 2,613, Q1 *Oncology*. Q1 *Cancer Research*, Q1 *Medicine (Miscellaneous)*. <https://doi.org/10.1002/onco.13687>

Artículo 3: Calderon, C., **Gómez, D.**, Carmona-Bayonas, A., Hernández, R., Ghanem, I., Gil-Raga, M., Ostios-García, L., García-Carrasco, M., López de Ceballos, M.H., Ferreira, E., Jiménez-Fonseca, P. (2021). Social support, coping strategies and sociodemographic factors in women with breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*. JCR, IF: 2,392, SJR: 0,819, Q2 *Oncology*, Q2 *Medicine (miscellaneous)*, Q3 *Cancer Research*.

Aceptado.

2.1 Otros artículos publicados durante el periodo de tesis doctoral

1. Calderon, C.; Carmona-Bayonas, A.; Hernández, R.; Castelo, B.; Varma, S.; Donnay, O.; **Gómez, D.**; Jiménez-Fonseca, P. (2019). Incidence of sleep problems and their mediating role on depression and anxious preoccupation in patients with resected, non-advanced cancer: data from NEOcoping study. *Clinical and Translational Oncology*, 21 (8): 1104-1107. JCR, IF: 2,362, SJR: 0,819, Q2 *Oncology*, Q2 *Medicine (miscellaneous)*, Q3 *Cancer Research*. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-02018-2>
2. García-García, T., Carmona-Bayonas, A., Jiménez-Fonseca, P., Jara, C., Beato, C., Castelo, B., Mangas-Izquierdo, M., Martínez de Castro, E., Ramchandani, A., **Gómez, D.**, Calderón, C. (2019). Comparison of biopsychosocial and clinical characteristics in patients with resected breast and colorectal cancer at the beginning and at the end of the adjuvant treatment. *BMC Cancer*, 19: 1143-53. JCR, IF: 3.211, SJR: 1.186, Q2 *Oncology*, Q2 *Genetics*, Q2 *Cancer Research*. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6358-x>
3. Calderon C., Hernández R., **Gómez D.**, Muñoz del MM., Díez, A.R., Martínez de Castro, E., Vicente, M.A., Ciria-Suárez, L., Oporto-Alonso, M., Jiménez-Fonseca, P. (2020). Multi-center, signal-arm study on cancer patients' perception of chemotherapy side effects, depression, and decision regret at the end of adjuvant treatment. *Asia-Pac J Oncol*. JCR, IF: 2.011, SJR: 0,61, Q1 *Medicine (miscellaneous)*; Q3 *Oncology*. <https://doi.org/10.32948/ajo.2020.09.22>
4. Carmona-Bayonas, A.; **Gómez, D.**; Martínez de Castro, E.; Pérez Segura, P.; Muñoz Langa, J.; Jimenez-Fonseca, P.; Sánchez Cánovas, M.; Ortega, L.; García Escobar, I.; Rupérez Blanco, A.B.; Fernández Pérez, I.; Martínez del Prado, P.; Porta i Balanyà, R.; Quintanar Verduguez, T.; Lescure, A., Muñoz, A. (2020) A snapshot of cancer-associated thromboembolic disease in 2018-2019: first data from the TESEO prospective registry. *Eur J Intern Med*. S0953-6205(20)30224-7. JCR, IF: 4.329 SJR: 1.017, Q1 *Medicine General and Internal*. Q2 *Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.031>
5. Muñoz-Langa, J.; Jimenez-Fonseca, P.; Carmona-Bayonas, A.; de Castro, E.M.; Pérez-Segura, P.; Cánovas, M. S.; **Gomez, D.**; Moran, L. O.; de Tejada, M. B. G.; Seguí, E.; López, G. B.; Adrián, S. G.; Campos, M. C.; Olmos, V. P.; · Portero, B. O.; Moyano, M. S.; Crespo, J. A. S.; Sánchez, L. T.; Rebollo, M. A.; Rivas, P. O.; Altozano, J. P.; Lescure, Á. R.; Muñoz-Martín, A. (2020) Rationale, design and methodology of TESEO study: a registry of thrombosis and neoplasia of SEOM (Spanish Society of Medical Oncology). *Clinical and Translational Oncology*, 21 (8): 1104-1107. JCR, IF: 2,362, SJR: 0,819, Q2 *Oncology*, Q2 *Medicine (miscellaneous)*, Q3 *Cancer Research*. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02472-x>

6. Calderon C.; Ferrando, P. J.; Lorenzo-Seva, U.; **Gómez-Sánchez, D.**; Fernández-Montés, A.; Antoñanzas, M.; Palacín-Lois, M.; Rogado, J.; Manzano-Fernández, A.; Ferreira, E.; Asensio-Martínez, E.; Jiménez-Fonseca, P. (2021). Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS) in cancer patients: psychometric properties and measurement invariance. *Psicothema*, 33(1):131-138. JCR IF: 2,635, SJR: 0,92, Q1 Multidisciplinary, Q1 Psychology.
<https://doi.org/10.773/psicothema2020.263>
7. Calderón, C.; Lorenzo-Seva, U.; Ferrando, P.J.; **Gómez-Sánchez, D.**; Ferreira, E.; Ciria-Suárez, L.; Oporto, M.; Jiménez-Fonseca, P. (2021). Psychometric properties of Spanish version of the Mini-Mental Adjustment to Cancer Scale. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 21, 1, 100185. JCR IF: 3,9 SJR: 1.345, Q1 Psychology, Q1 Clinical Psychology.
<https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2020.06.001>
8. Calderón, C.; Lorenzo-Seva, U.; Ferrando, P.J.; Martínez-Cabañes, R.; Higuera, O.; **Gómez-Sánchez, D.**; Ferreira, E.; Palacín-Lois, M.; Pacheco-Barcia, V.; Hernández, R., Fernández-Andújar, M.; Carmona-Bayonas, A.; Jiménez-Fonseca, P. (2021) Patient-Doctor Relationship Questionnaire: psychometric properties of the PDRQ-9 in cancer patients. *Psicohtema*, 33, 2. JCR IF: 2,635 SJR: 0,92, Q1 Psychology, Multidisciplinary, Q1 Psychology.
<https://doi.org/10.7334/psicothema2020.393>

3. RESUMEN

En los últimos años, el interés por el estudio de los factores sociodemográficos y clínicos que influyen en la calidad de vida y la adaptación al cáncer han ido en aumento. El cáncer colorrectal y el cáncer de mama son los dos tumores con mayor prevalencia en España.

VARIABLES CLÍNICAS COMO EL TUMOR, ESTADIO, EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO, LA TOXICIDAD, FACTORES DE RIESGO COMO LA OBESIDAD, ASÍ COMO FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS (EDAD, SEXO, ESTADO CIVIL) Y PSICOLÓGICOS REPERCUTEN EN LA CALIDAD DE VIDA, EL AFRONTAMIENTO Y EL APOYO SOCIAL PERCIBIDO POR EL PACIENTE.

Objetivos. Esta tesis incluye tres artículos de investigación que tienen como objetivos: 1) En el **primer estudio** fue analizar la toxicidad del tratamiento adyuvante con esquemas basados en oxaliplatino más fluoropirimidina en pacientes con cáncer de colon no metastásico y su impacto en la tasa de abandono al tratamiento, calidad de vida y malestar psicológico. 2) En el **segundo estudio** fue analizar la influencia de la obesidad en la tolerancia y abandono del tratamiento, tasa de recurrencia, bienestar psicológico, afrontamiento y calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal no metastásico tratados con quimioterapia adyuvante. 3) Finalmente, en el **tercer estudio** fue analizar la influencia de los aspectos sociodemográficos, psicológicos y el soporte socio-familiar en las estrategias de afrontamiento de las pacientes con cáncer de mama en tratamiento adyuvante con quimioterapia.

Metodología. Es un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico con pacientes con cáncer resecado que inician tratamiento con quimioterapia. Los pacientes fueron reclutados en 15 hospitales españoles que reunieron los criterios de inclusión para formar parte del estudio.

Resultados. Del **primer estudio**, con una muestra de 157 pacientes con cáncer colorrectal no metastásico, el 96% presentaba algún grado de toxicidad 1-4, siendo las más frecuentes: toxicidad neurológica (84.7%), digestiva (77.1%), hematológica (71.3%), y cutánea (67.5%). Se identificaron tres clases latentes (alta [72.5%], media [16.9%], y baja [10.6%] según toxicidad). Los pacientes con alta toxicidad presentaban peor calidad de vida y puntuaciones moderadas en somatización y malestar psicológico. Del **segundo estudio**, sobre una muestra de 402 pacientes con cáncer colorrectal no metastásico, el 19.7% presentaba obesidad. Los pacientes obesos presentaban más comorbilidades (≥ 2 , 46.8% vs 30.3%, $p=0.001$) y expresaban sentir más dolor tras la cirugía. Los obesos

frente a los no obesos presentaron más síntomas de depresión, desesperanza y menos apoyo social percibido entre sus amigos (todos $p < 0.04$). Los pacientes no obesos tratados con fluoropirimidina y oxaliplatino tuvieron más toxicidad hematológica grado 3-4 ($p = 0.035$), mientras que los obesos presentaron una mayor tasa de recurrencias (10.1% vs 3.7%, $p = 0.025$). No se hallaron diferencias en aspectos sociodemográficos, calidad de vida o supervivencia a los 12 meses. En el **tercer estudio**, con una muestra de 404 pacientes con cáncer de mama, factores sociodemográficos como la edad, la educación o el estado civil fueron asociados con las estrategias de afrontamiento. Las pacientes más jóvenes presentaban más desesperanza y resignación. El apoyo social percibido de la familia y personas cercanas estuvo asociado a mayor espíritu de lucha y resignación. A mayor malestar psicológico mayor uso de estrategias de afrontamiento desadaptativas como desesperanza, preocupación ansiosa y evitación cognitiva.

Conclusión. La primera, basada en el **primer artículo**, sería que la quimioterapia adyuvante en el cáncer colorrectal no metastásico con esquemas basados en combinaciones de oxaliplatino más fluoropirimidina, a pesar de aumentar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, se asocian con una mayor toxicidad neurológica, digestiva, hematológica y cutánea impactando negativamente en la calidad de vida y el bienestar psicológico e influyendo en la tasa de abandono, la mitad de la muestra abandonó el tratamiento, siendo el 84% por toxicidad. La segunda, basada en el **segundo artículo**, es que los pacientes obesos con cáncer de colorrectal no metastásico presentan más comorbilidades, menor percepción de apoyo social, mayor depresión, peores estrategias de afrontamiento, mayor desesperanza y preocupación ansiosa que los no obesos sin apreciar diferencias en calidad de vida pero con una mayor recurrencia a los 12 meses y tasa de abandono del tratamiento por toxicidad. La tercera, basada en el **tercer artículo**, es que las estrategias de afrontamiento desadaptativas fueron más frecuentes en pacientes de mayor edad, menor nivel de estudios y ausencia de pareja, y estuvieron asociadas a mayor presencia de malestar psicológico y menor apoyo social en pacientes con cáncer de mama no metastásico que reciben quimioterapia adyuvante.

Palabras clave: Cáncer; Adyuvancia; Quimioterapia; Calidad de Vida; Afrontamiento.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Toxicidad de la quimioterapia adyuvante en cáncer de colon y su impacto en calidad de vida

El cáncer es una enfermedad frecuente cuyo diagnóstico se asocia con un gran sufrimiento psicológico. Como en otras situaciones de estrés agudo, con el paso del tiempo los enfermos desarrollan procesos de adaptación tendentes a mitigar este impacto negativo (1).

El cáncer colorrectal es uno de los tumores más prevalentes en España. Según la SEOM la incidencia anual de cáncer colorrectal en España es de 44.231 casos. Del total, un 35% son cánceres de recto y un 65% cánceres de colon (2).

El riesgo para desarrollar un cáncer colorrectal depende tanto de factores relacionados con el estilo de vida como el tabaquismo, consumo de carne roja, la obesidad o la inactividad física, así como de factores genéticos. La edad se considera el factor de riesgo no modificable más importante, el 70% de los pacientes con cáncer de colon tienen más de 65 años y rara vez se diagnostica con menos de 40 años (3).

Dentro del subgrupo del cáncer de colon, alrededor de un 20% se diagnostican en estadios II y 40% en estadios III, que serían los pacientes candidatos a recibir tratamiento adyuvante tras la cirugía (4).

El tratamiento adyuvante en estadios II-III con 5-fluorouracilo más leucovorin se asocia con un mejor resultado respecto al tratamiento sólo con cirugía tanto en supervivencia global (SG) (Hazard Ratio (HR) 0,62; intervalo de confianza (IC) 95%: 0.65-0.93, $p < 0,0001$), como en supervivencia libre de enfermedad (SLE) (HR 0,66; IC 95%: 0.59-0.74, $p < 0,0001$) (5).

En los estadios III, la quimioterapia adyuvante con fluoropirimidina incrementa tanto la SLE a 5 años (HR 0.70; rango, 0.63-0.78) como la SG (HR 0.74; rango, 0.66-0.83), siendo el beneficio más controvertido en tumores en estadio II de alto riesgo, que son aquellos con un T4 (extensión a través de la pared del colon con adhesión o invasión de una estructura u órganos cercanos), invasión linfocelular y perineural, histología pobremente diferenciada (grado 3), perforación u obstrucción intestinal en el momento del diagnóstico y/o menos de 12 ganglios analizados en la pieza quirúrgica (6). La

toxicidad severa (grado 3-4) con fluoropirimidina alcanza el 30-40%, con una incidencia de neuropatía <1% (7).

La adición de oxaliplatino en estadios III produce un incremento de la SLE a 5 años (HR 0.78; IC 95%: 0.65-0.93, $p<0.05$), y de SG (HR 0.80; IC 95%: 0.65-0.97, $p<0.023$), pero también aumenta la toxicidad grado 3-4 hasta un 55%, con un 78% de neuropatía (11% grado 3-4) (7, 8).

En algunos casos, la gravedad de los efectos adversos puede comprometer la administración del tratamiento adyuvante, lo que provoca un impacto negativo en la SG (8, 9). La mayoría de estudios emplean métodos tradicionales basados en frecuencias y porcentajes para medir la toxicidad (6, 7, 8, 9).

4.2 Obesidad y tolerancia al tratamiento adyuvante en cáncer de colon

La obesidad ha sido reconocida como uno de los principales retos de salud en el mundo asociándose a un incremento del riesgo de cáncer (10). Se estima que el 20% de todos los tumores pueden ser atribuidos a la obesidad, y que la obesidad representa el 14% de todas las muertes por cáncer en hombres y el 20% en mujeres (11). La obesidad está presente en un 6-19% de los pacientes oncológicos que acuden a recibir quimioterapia (12). Algunos autores consideran que el exceso de peso es un factor de mal pronóstico para determinados tipos de tumores, como el de colón, próstata o mama (13, 14, 15). Brown y Meyerhardt concluyeron que la obesidad produce un peor pronóstico, concretamente en los cánceres del tracto gastrointestinal (16).

Existe una relación causal entre el exceso de adiposidad, habitualmente medido mediante el índice de masa corporal (IMC), y el riesgo de padecer cáncer (17). La obesidad definida como un $IMC \geq 30.0$ kg/m² influye negativamente en la progresión, la mortalidad y la supervivencia por cáncer (11, 18, 19). También se asocia a mayor riesgo relativo (RR) de padecer cáncer, por cada incremento de 5 kg/m² en el IMC aumenta el RR de cáncer de colon en hombres (RR: 1.24, IC 95%: 1.20-1.28, $p<0.0001$), y en mujeres (RR: 1.09, IC 95%: 1.05-1.13, $p<0.0001$), siendo la asociación más fuerte en hombres que en mujeres ($p<0.0001$) (18).

Un IMC elevado puede influir en la selección del tratamiento, la cirugía, la elección de la dosis de quimioterapia y en la inclusión de pacientes en ensayos clínicos (11, 17). Además, puede afectar negativamente a los resultados quirúrgicos, presentando una

mayor morbilidad al aumentar el riesgo de infecciones y retraso en la cicatrización, así como la realización de una linfadenectomía subóptima, con el riesgo de una estadificación errónea y un tratamiento oncológico insuficiente (10, 20). En pacientes obesos se suele realizar ajuste de dosis a una superficie corporal de 2 m², lo que se denomina capping, por temor a un exceso de toxicidad, lo que provocaría una menor efectividad del tratamiento (20, 21).

Los pacientes que han superado un cáncer, con o sin obesidad, tienen un mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia, así como problemas cardiovasculares, diabetes y otras complicaciones (22, 23). La conducta sedentaria y la patología cardiovascular son frecuentes en pacientes con cáncer contribuyendo a la ganancia de peso (24, 25). La hormonoterapia y el empleo de corticoides para prevenir la toxicidad de la quimioterapia o para el control de síntomas pueden provocar un aumento de peso en pacientes con cáncer (14).

La obesidad se ha relacionado con un estado proinflamatorio que causa una hipersensibilidad nociocéptica con una mayor percepción del dolor (26, 27) y malestar psicológico (28, 29). Betcher et al. han descrito que un elevado IMC, menor educación, mayor neuroticismo y menor apoyo social se relaciona con un mayor malestar psicológico (29). La obesidad se relaciona con un incremento de la depresión, que a su vez favorece la ganancia ponderal de peso (30).

En base a lo anterior, parece que los pacientes con obesidad representan un grupo vulnerable que podría beneficiarse de un cuidado personalizado y de un seguimiento más intensivo. A pesar de que el cáncer de colon es uno de los tumores más prevalentes a nivel mundial, con una relación estrecha con la obesidad que provoca una peor evolución de la enfermedad, actualmente, no hay estudios que analicen el perfil clínico-patológico y psicológico del paciente obeso con cáncer de colon que inicia quimioterapia adyuvante.

4.3 Relación del apoyo social y bienestar psicológico con el afrontamiento en cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia con mayor incidencia en mujeres y una de las primeras causas de mortalidad en estas pacientes (2). Su diagnóstico tiene una importante repercusión tanto física como psicológica, ya que provoca estrés y miedo. El tratamiento puede implicar cambios en la imagen corporal, la sexualidad, la reproducción y la calidad de vida (1, 31).

Los estudios de pacientes con cáncer de mama han revelado que factores como la edad, el nivel educativo, el apoyo social, el malestar psicológico, el estadio de la enfermedad y el tipo de tratamiento afectan a las estrategias de afrontamiento (32, 33, 34). Las estrategias que utilizan las pacientes están asociadas con el apoyo social percibido después del diagnóstico de cáncer de mama (33). Se ha observado que el afrontamiento es un proceso dinámico que implica un esfuerzo cognitivo y conductual que permite a la persona afrontar las demandas internas y externas asociadas a la enfermedad (35). Las pacientes con cáncer de mama que tienen un mayor apoyo social afrontan mejor la enfermedad. Los profesionales sanitarios pueden ser una fuente importante de apoyo para éstas pacientes (32, 36, 37).

Los síntomas físicos y psicológicos más frecuentes en pacientes a lo largo de la enfermedad oncológica incluyen fatiga, dolor y depresión (38, 39), a los que se le suman el temor a la recaída (40) y el miedo a los efectos secundarios (41). Los pacientes con cáncer tienen tres veces más probabilidades de experimentar síntomas físicos y malestar psicológico debido, en gran parte, a los efectos secundarios del tratamiento y a las secuelas (42, 43), lo cual disminuye su bienestar psicológico y calidad de vida (39).

El diagnóstico de cáncer suele llegar de manera inesperada y produce malestar psicológico en prácticamente todos los pacientes, incluyendo sentimientos de incertidumbre, incredulidad, desesperanza, vulnerabilidad, rabia, miedo, ansiedad y tristeza (44). Todo ello supone un cambio drástico que obliga al individuo a asumir una nueva identidad como enfermo de cáncer, quien además debe afrontar cambios laborales, económicos y psicosociales (45). La incertidumbre es el elemento central en esta experiencia, con un cambio en la percepción del futuro, la pérdida de control y la exposición a multitud de acontecimientos estresantes como son la información sobre el diagnóstico, el tipo de tratamiento, la tolerancia al mismo, las secuelas, el riesgo de recaída y el impacto socioeconómico y familiar (46).

En las últimas décadas, la mejora en las técnicas diagnósticas y de cribado permite que un número creciente de tumores sean detectados en estadios localizados, demostrando que, tras la cirugía, los tratamientos sistémicos adyuvantes, son capaces de reducir la mortalidad de diversos tumores (47) mejorando su pronóstico (48, 49). Sin embargo, el aumento de indicaciones y la creciente complejidad en el tratamiento adyuvante del cáncer localizado, provoca que el proceso de toma de decisiones sea más difícil y

complejo, frente a la situación previa en la que prácticamente no había opciones disponibles para la mayoría de los pacientes.

Para dar respuesta a esta creciente complejidad asociada a la toma de decisiones, en las últimas décadas han surgido diversos modelos de práctica clínica, como el biopsicosocial (50) y los centrados en el paciente (51, 52). Aunque todos ellos reconocen que lo más importante es la enfermedad en su sentido biológico, se trata de incorporar las perspectivas, preocupaciones y preferencias de los pacientes, con los que es preciso interaccionar de manera emocional para incluirles en el plan terapéutico. Además, los pacientes interactúan con sus médicos de manera diversa, y se involucran de un modo variable en el proceso de toma de decisión, en función de factores que tienen que ver con el estilo comunicativo del profesional, la forma de afrontamiento del paciente y otros determinantes (53, 54). Por lo tanto, en este proceso influirán variables como el tipo de tumor, la experiencia durante el proceso diagnóstico, la clínica, el pronóstico, la situación personal y familiar, los rasgos de personalidad, las creencias, el nivel cultural, la percepción de la enfermedad como reto, la sensación de control, el soporte social o la satisfacción con la asistencia recibida (32, 55).

Ante esta situación, el enfermo realiza una evaluación de la situación en el que trata de dar respuesta a cuestiones críticas como la gravedad, el pronóstico y su capacidad de control. El afrontamiento comprende el conjunto de respuestas cognitivas y conductuales puestas en marcha tras un evento estresante, de esa naturaleza, para tratar de mitigar su impacto psicológico (35). La calidad de vida es definida por la Organización Mundial de la Salud como un conjunto multidimensional que incluye todos los aspectos que interfieren en la vida de una persona, y para ello tienen que tomarse en cuenta factores físicos, sociales, psicológicos, la subjetividad o percepción que el propio paciente tiene de éstos, así como el propio afrontamiento de la enfermedad (56).

A pesar de la importancia de estos modelos centrados en el paciente, la mayoría de los estudios llevados a cabo en sujetos que recibieron tratamiento adyuvante tuvieron como principal objetivo la evaluación del nivel de satisfacción de los enfermos (40). Sin embargo, otros aspectos destacados como los factores que condicionan el tipo de afrontamiento, las impresiones del clínico sobre la toma de decisiones, las percepciones de los pacientes sobre la recaída y toxicidad, así como la repercusión que tiene todo ello en la calidad de vida del paciente, no han sido extensamente estudiados. Además, el

tamaño muestral de estos estudios ha sido escaso, lo que ha dificultado generar explicaciones generalizables y contextualmente ricas de estos fenómenos.

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

5.1 Hipótesis y objetivos del estudio 1

Hipótesis. La toxicidad de los pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento con quimioterapia adyuvante basada en esquemas con oxaliplatino más fluoropirimidina provocaría peor calidad de vida y mayor malestar psicológico.

Objetivo general. Analizar la tolerancia del tratamiento adyuvante con esquemas basados en oxaliplatino más fluoropirimidina en pacientes con cáncer de colon no metastásico.

Objetivo específico. Estudiar la relación entre la toxicidad y la tasa de abandono al tratamiento.

Objetivo específico. Evaluar el impacto de la toxicidad en la calidad de vida y el malestar psicológico.

5.2 Hipótesis y objetivos del estudio 2

Hipótesis. Los pacientes obesos con cáncer colorrectal no metastásico presentarían peor tolerancia al tratamiento, peores estrategias de afrontamiento y mayor malestar psicológico que los no obesos.

Objetivo general. Analizar las diferencias clínicas y psicológicas entre pacientes obesos y no obesos con cáncer colorrectal no metastásico tratados con quimioterapia adyuvante.

Objetivo específico. Estudiar la influencia de la obesidad en la tolerancia, la tasa de recurrencia y el abandono del tratamiento.

Objetivo específico. Evaluar cómo afecta la obesidad al bienestar psicológico, el afrontamiento y la calidad de vida.

5.3 Hipótesis y objetivos del estudio 3

Hipótesis. Las pacientes con cáncer de mama no metastásico más jóvenes y con percepción de menor apoyo socio-familiar presentarían peores estrategias de afrontamiento.

Objetivo general. Estudiar el afrontamiento en pacientes con cáncer de mama no metastásico tratadas con quimioterapia adyuvante.

Objetivo específico. Analizar la influencia de los aspectos sociodemográficos, psicológicos y el soporte socio-familiar en las estrategias de afrontamiento de las pacientes con cáncer de mama en tratamiento adyuvante con quimioterapia.

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño del estudio

El estudio se ha llevado a cabo de forma prospectiva y ha sido clasificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS, número L34-LM-MM2GH-Y925U-RJDHQ) como observacional (Anexo 11.1). El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de cada hospital y por el de referencia (Anexo 11.2). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito para la participación voluntaria de todos los participantes (Anexo 11.3). El estudio se realizó de acuerdo con las directrices de fortalecimiento de la notificación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE) (57).

Los pacientes se han reclutado de un modo consecutivo en los servicios de oncología médica de 15 centros (Anexo 11.4). La recogida de datos de forma sistemática se ha realizado en una web disponible online (www.neocoping.es) con un programa informático específico para el proyecto que incluye todas las variables clínico-patológicas, sociodemográficas, y los cuestionarios basales, así como las variables y cuestionarios de la visita de seguimiento al finalizar la quimioterapia adyuvante a los 6 meses.

6.2 Población del estudio

Los criterios de inclusión consistían en pacientes mayores de 18 años con tumores no metastásicos y candidatos a tratamiento adyuvante con quimioterapia; en el artículo 1 y 2 se seleccionaron pacientes con cáncer de colon y en el tercer estudio pacientes con cáncer de mama. Fueron excluidos sujetos que hubieran recibido quimioterapia o radioterapia perioperatoria, pacientes con cualquier condición que dificultase la comprensión o la participación en el estudio, así como aquellos que iban a recibir sólo hormonoterapia y/o radioterapia adyuvante. Los pacientes se trataron acorde a las guías clínicas (58, 59).

Antes de la quimioterapia adyuvante, los oncólogos proporcionaron a todos los participantes información individualizada y adecuada a su estado clínico y psicológico donde se incluía las características y el pronóstico de la enfermedad, así como la información sobre la quimioterapia y sus efectos secundarios. Los sujetos rellenaron ellos mismos los cuestionarios en su domicilio y los entregaron en la siguiente consulta coincidiendo con el inicio de la quimioterapia adyuvante; al finalizar el tratamiento con

quimioterapia volvieron a rellenar los cuestionarios.

6.3 Variables del estudio

Tras la primera consulta con el oncólogo, en la que se informó al paciente sobre el riesgo de recaída y la indicación de terapia adyuvante, se recogieron las variables sociodemográficas y clínicas de edad, sexo, estado civil, nivel educativo, situación laboral, existencia de hijos, estadio tumoral, tiempo entre el diagnóstico y la cirugía, tipo de cirugía realizada, tipo de tratamiento adyuvante, esquema de quimioterapia empleado, ajuste de dosis de quimioterapia, IMC y comorbilidades medidas por el índice de Charlson (60). En el caso de la obesidad, en el artículo 2, los pacientes se agruparon en función de la presencia o no de obesidad definida como un IMC ≥ 30.0 kg/m².

Los cuestionarios que se entregaron a los pacientes incluían las siguientes escalas:

- Las escalas principales del estudio serían The Mini-Mental Adjustment to Cancer (M-MAC) para el afrontamiento; Patient-Doctor Relationship Questionnaire (PDRQ-9) para toma de decisión compartida, Decision Regret Scale (DRS) para el arrepentimiento con las decisiones y The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core questionnaire (EORTC-QLC-C30) para valorar la calidad de vida.
- La percepción de dolor se valoró mediante la escala Brief Pain Inventory (BPI).
- Los cuestionarios con las variables mediacionales y/o moderacionales serían los siguientes; inventario de síntomas, Brief Symptom Inventory-18 (BSI-18); escalas de personalidad, Big Five Inventory-10 (BFI-10) y el apoyo social percibido del paciente, Mental Scale of Perceived Social Support (MSPSS).

La escala M-MAC contiene 29 elementos divididos en cuatro estrategias de afrontamiento: desesperanza, preocupación ansiosa, actitud positiva y evitación cognitiva, las subescalas espíritu de lucha y resignación se combinaron en la escala de actitud positiva (61), adaptada por nuestro grupo al castellano, su rango de fiabilidad oscila entre 0.83 y 0.89 (62).

La escala PDRQ-9 consta de 9 ítems que evalúa la percepción de los pacientes sobre la relación con el oncólogo (63), adaptada por nuestro grupo al castellano, su rango de fiabilidad oscila entre 0.81 y 0.92 (64).

La escala DRS consiste en 5 ítems con la que se evalúa el grado de arrepentimiento con la decisión de recibir quimioterapia adyuvante (65), adaptada por nuestro grupo al castellano, su rango de fiabilidad oscila entre 0.81 y 0.92 (66).

La escala EORTC-QLC-C30 contiene 30 ítems divididos en cuatro bloques, escalas funcionales (funcionamiento físico; rol; funcionamiento social; funcionamiento emocional y funcionamiento cognitivo); escala de síntomas (fatiga, dolor y náuseas-vómitos); estado global de salud/calidad de vida; e ítems individuales de síntomas adicionales (disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea e impacto financiero). La puntuación de cada ítem se encuentra en un rango de 0 a 100 (67, 68).

El cuestionario BPI está diseñado para medir la intensidad subjetiva del dolor y el deterioro causado por el dolor. La escala BPI es sensible a los cambios en el dolor, fácil de aplicar y recomendado como herramienta de medición del dolor por el Grupo de Trabajo de Expertos de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos (69).

La escala BSI-18 se utiliza para evaluar 3 dimensiones de síntomas de malestar psicológico: somatización, depresión y ansiedad que se puntúan en una escala de 5 puntos. Las puntuaciones más altas indican un mayor malestar psicológico (70). Adaptada por nuestro grupo al castellano, su rango de fiabilidad oscila entre 0.75 y 0.88 (71).

La escala BFI-10 es una versión abreviada de la escala BFI que identifica cinco rasgos (extroversión, neuroticismo, apertura a la experiencia, amabilidad y responsabilidad). La puntuación total mínima es 10 y la máxima 50 (72).

La escala MSPSS contiene 12 ítems que se utilizan para evaluar el apoyo social percibido en tres dimensiones (apoyo de la familia, amigos y otra persona especial o significativa), y se encuentra agrupada en siete puntos, adaptada por nuestro grupo al castellano, su rango de fiabilidad oscila entre 0.88 y 0.91 (73).

Al finalizar la adyuvancia se aplicarán de nuevo las siguientes escalas: M-MAC, DRS, EORTC QLQ-C30 y BSI-18.

Las escalas estudiadas en el artículo 1 fueron PDRQ-9, DRS, EORTC QLQ-C30 y BSI-18, en el artículo 2 se emplearon las escalas M-MAC, EORTC QLQ-C30, BPI, BSI-18, BFI-10, MSPSS y finalmente para el artículo 3 se usaron las escalas M-MAC, BSI-18 y MSPSS.

Siguiendo las guías clínicas y el protocolo de cada centro en cáncer de colon (artículos 1 y 2) se administró quimioterapia durante 6 meses basada en fluoropirimidina en monoterapia o asociada a oxaliplatino (58). En el cáncer de mama (artículo 3) se administró tratamiento antineoplásico sistémico adaptado al perfil molecular durante 6 meses. Las pacientes recibieron antraciclinas, taxanos y/o ciclofosfamida, en caso de sobreexpresión de HER2 se asoció trastuzumab en monoterapia o combinado con pertuzumab, y en tumores con receptores hormonales se pautó secuencialmente hormonoterapia (59).

Para la estadificación tumoral se empleó la 7ª edición del TNM (4). La toxicidad se clasificó acorde al “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE) versión 4.0. De todas se registró la máxima toxicidad desarrollada hasta finalizar la adyuvancia (74).

6.4 Análisis estadístico

6.4.1 Análisis general

En los tres estudios se realizaron test estadísticos descriptivos en las variables a estudio. Con las variables nominales y ordinales se utilizaron la moda, mediana, frecuencia y porcentajes, y con variables continuas las medidas de tendencia central (media, mediana e intervalo intercuartil) y de dispersión (desviación típica, varianza y rango de puntuaciones).

La prueba estadística F de Fisher-Snedecor se utilizó para analizar si existían diferencias entre variables cuantitativas. Previo al análisis se comprobaron los dos supuestos fundamentales: normalidad y homocedasticidad, es decir, que la variable dependiente se distribuya normalmente (normalidad) y que se compruebe la igualdad de varianzas (homocedasticidad) con la prueba de Levene. En los contrastes realizados a posteriori, asumiendo varianzas iguales, aplicamos el análisis de Bonferroni, mientras que adoptamos el contraste T2 de Tamhane que se empleó si no se asumían varianzas iguales.

Las tablas de contingencia (χ^2 -cuadrado) propuestas por Pearson se aplicaron para analizar el grado de relación entre variables cualitativas. Se realizaron ecuaciones de regresión jerárquica para examinar la relación entre variables clínicas y afrontamiento y sus efectos de interacción en el funcionamiento psicosocial del paciente. Para estudiar las diferencias entre las variables analizadas y los diferentes grupos se llevaron a cabo análisis de

varianza (t-test, ANOVA, Mann Whitney). El nivel de significación empleado en todos los análisis bivariantes fue del 5% ($\alpha = 0,05$). Para el análisis estadístico se utilizó el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 23.0 (IBM SPSS Statistics para Windows, Armonk, NY: IBM Corp).

6.4.2 Análisis específicos llevados a cabo en cada estudio

En el primer artículo para el análisis de clases latentes se empleó la técnica de modelización multivariante, con el objetivo de identificar distintos subgrupos de pacientes en función de la toxicidad asociada con la quimioterapia adyuvante. Mplus 7 se usó para determinar el modelo más adecuado a partir de un conjunto que va de 1 a 3 clases. Los criterios utilizados para seleccionar el mejor modelo incluyeron la prueba de la razón de verosimilitud ajustada de Lo-Mendell-Rubin; los criterios de información de Bayes para examinar la bondad del ajuste; y la entropía, que da una medida de la clasificación (un valor de 1 indica una clasificación perfecta).

En el segundo estudio las diferencias basadas en el peso (no obesos: $IMC < 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ frente a obesos $IMC \geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$) se examinaron usando puntuaciones de frecuencia. Se utilizó la d de Cohen para calcular el tamaño del efecto, estableciendo una interpretación convencional de tamaño del efecto en el que $d = 0,2$ se considera un efecto pequeño; $d = 0,5$ se considera un efecto de tamaño mediano, y $d = 0,8$ se considera un gran efecto. El análisis de regresión logística se utilizó para analizar la influencia de la pérdida de peso sobre la recurrencia y la toxicidad, utilizando el método de Wald para la regresión logística. Aplicamos el R^2 de Nagelkerke para determinar la bondad de ajuste del modelo de regresión logística.

En el tercer artículo se empleó el análisis de regresión múltiple para evaluar los predictores de las estrategias de afrontamiento de las participantes con cáncer de mama, las características sociodemográficas, el malestar psicológico y el apoyo social percibido. Los factores de las estrategias de afrontamiento de espíritu de lucha, abandono, preocupación ansiosa, resignación y evitación cognitiva se utilizaron como variables dependientes, mientras que las variables independientes incluyeron variables sociodemográficas, malestar psicológico y apoyo social percibido.

7. RESULTADOS

7.1 Toxicidad de la quimioterapia adyuvante en cáncer de colon y su impacto en calidad de vida

En el **primero de los artículos** que publicamos analizamos el impacto en calidad de vida y síntomas emocionales de la toxicidad en la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon no metastásico que recibieron tratamiento con esquemas basados en oxaliplatino más fluoropirimidina.

Realizamos un análisis de clases latentes con el objetivo de identificar grupos de pacientes dentro de una misma población que presentan diferentes niveles de toxicidad inducida por el tratamiento, lo que puede facilitar la identificación de aquellos que requieren un abordaje más temprano o más específico. También analizamos las diferencias en su calidad de vida, estado emocional, relación con el médico y arrepentimiento respecto al tratamiento citotóxico.

Inicialmente fueron incluidos 401 pacientes, de los cuales 119 fueron excluidos por recibir únicamente tratamiento con fluoropirimidina en monoterapia, 77 por no haber cumplimentado los cuestionarios al finalizar la adyuvancia y 48 por criterios de los investigadores. Por lo que fueron analizados un total de 157 pacientes incluidos en el estudio entre diciembre de 2017 y 2019. La edad media fue de 60.7 años, un 21% eran mayores de 70 años y el 57.3% eran hombres. La mayoría tenía educación primaria (57.3%) y/o estaban jubilados (66.2%). El estadio tumoral fue III en el 78.3% y II en el 21.7%. No se encontraron diferencias significativas en las variables demográficas y clínicas. **Tabla 1.**

Tabla 1. Descripción de la cohorte total, formada por 3 clases de pacientes con cáncer de colon

Variab les	Total de la muestra (n=157) N (%)	Clase 1 (n= 115) N (%)	Clase 2 (n=26) N (%)	Clase 3 (n=16) N (%)	Valor P
Edad (media, DE)	60.7	61.1	58.7	61.5	0.590
>70 años	33 (21)	26 (22.6)	4 (15.4)	3 (18.8)	0.697
Género (hombres)	90 (57.3)	62 (53.9)	18 (69.2)	10 (62.5)	0.328
Estado civil (casado o con pareja)	127 (80.9)	94 (81.7)	20 (76.9)	13 (81.3)	0.852
Educación (estudios primarios)	90 (57.3)	66 (57.4)	14 (53.8)	10 (62.5)	0.859
Empleo (jubilado)	104 (66.2)	73 (63.5)	19 (73.1)	12 (75.0)	0.476
Estadio tumoral					
II	34 (21.7)	28 (24.3)	4 (15.4)	2 (12.5)	0.390
III	123 (78.3)	87 (75.7)	22 (84.6)	14 (87.5)	
Quimioterapia	152 (96.8)	111 (96.5)	26 (100)	15 (93.8)	0.503
Quimioterapia y radioterapia	5 (3.2)	4 (3.5)	0 (0)	1 (6.3)	

Abreviaturas: DE, Desviación Estándar.

El esquema de quimioterapia más empleado fue capecitabina más oxaliplatino en 113 pacientes (72%), mientras que el tratamiento con 5-fluorouracilo más oxaliplatino fue utilizado en el resto de pacientes.

En nuestra muestra el 50% de pacientes suspendió el tratamiento antes de completar los 6 meses. Los motivos de interrupción fueron la toxicidad (84%), complicaciones intercurrentes (4%), recurrencia precoz (7%) y deseo del paciente (5%). Un 83% precisó ajuste de dosis o retraso de algún ciclo.

Un 96% tuvo toxicidad grado 1-4, siendo las más frecuentes la toxicidad neurológica (84.7%), digestiva (77.1%), hematológica (71.3%), y cutánea (67.5%). Los efectos adversos grado 3-4 más comunes fueron la toxicidad neurológica (7.2%), digestiva (5.2%), hematológica (13.1%), y cutánea (1.4%). La tasa de ingresos fue menor del 2% y tuvimos un caso de fallecimiento por toxicidad.

Se estimaron cuatro modelos de clases latentes, el modelo de 3 clases proporcionó el mejor ajuste basado en índices estadísticos y fue el más significativo conceptualmente como lo indica el criterio de información de Akaike y BIC. Un valor de entropía alto de 0.902 también indicó que las 3 clases estaban bien divididas. **Tabla 2.**

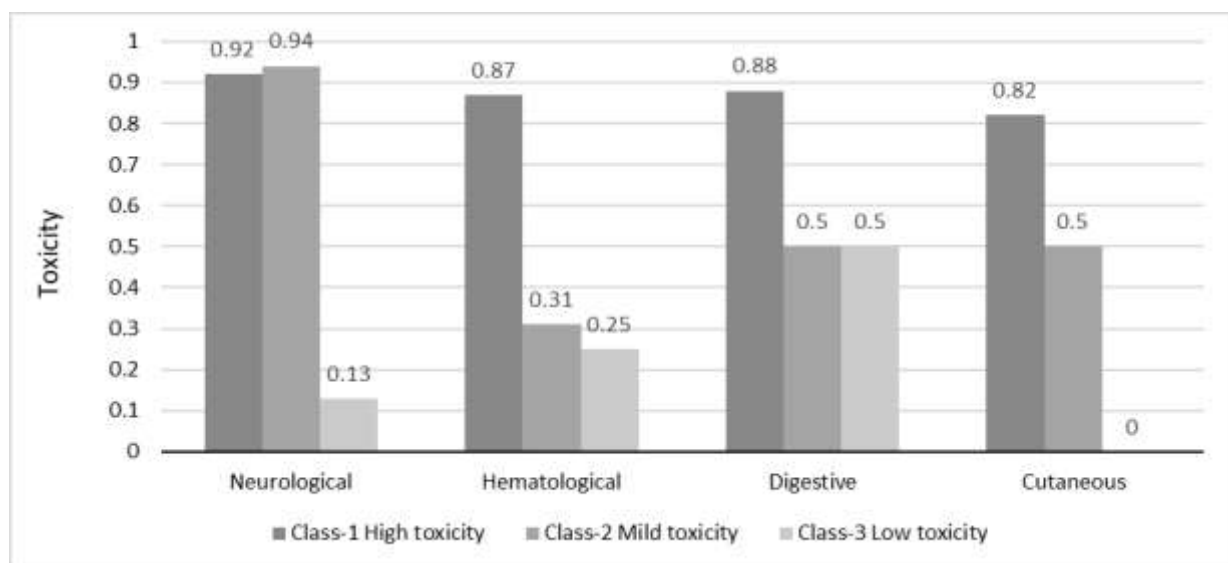
Tabla 2. Índices del modelo de análisis de clases latentes

Test of fit	2 clases	3 clases	4 clases	5 clases
Criterio de información Akaike	789.666	788.911	795.394	805.451
Criterio de información Bayesiano (BIC)	823.284	840.867	865.688	894.082
Tamaño muestral ajustado BIC	788.465	787.055	792.884	802.286
Entropía	0.729	0.902	0.739	0.900
Test de probabilidad de Lo-Mendel-Rubin	-421.299	-383.833	-377.291	-374.697
Valor de la probabilidad logarítmica	72.541	12.348	5.022	1.880

El 72.5% de pacientes estaban en la clase 1, el 16.9% en la clase 2 y el 10.6% en la clase 3.

- Clase 1 (máxima toxicidad) tiene una puntuación media en toxicidad neurológica (0.92) y una puntuación máxima en toxicidad hematológica (0.87), digestiva (0.88) y cutánea (0.82)
- Clase 2 (toxicidad media) tiene la máxima puntuación en toxicidad neurológica (0.96) y una puntuación media en toxicidad hematológica (0.31), digestiva (0.5) y cutánea (0.46).
- Clase 3 (mínima toxicidad) tiene el valor más bajo en toxicidad neurológica (0.13), hematológica (0.25) y cutánea (0.00) y una puntuación media en toxicidad digestiva (0.5). **Figura 1.**

Figura 1. Toxicidad de las tres clases latentes



El abandono del tratamiento fue del 57.7% (n=65), 37% (n=9) y 30.4% (n=5) en las clases 1, 2 y 3 respectivamente, con diferencias significativas entre ellas ($p=0.027$). No hubo diferencias en número de ingresos por toxicidad ($p=0.567$).

Se compararon las tres clases en calidad de vida, síntomas emocionales, relación médico paciente y en arrepentimiento de decisiones tomadas. En la escala EORTC-QLQ-C30 los pacientes de clase 1 tenían puntuaciones clínicamente significativas en función física ($p=0,009$), función de rol ($p=0,002$), síntomas de fatiga ($p=0,015$), escalas funcionales ($p=0,045$) y estado de salud global ($p=0,001$). En la escala BSI-18, la clase 1 se asoció con puntuaciones más elevadas en somatización ($p=0,006$) y malestar psicológico ($p=0,032$). No se encontraron diferencias en las escalas PDRQ9 y DRS entre los pacientes de las tres clases. **Tabla 3.**

Tabla 3. Características psicosociales de toxicidad en las tres clases latentes

	Clase 1 (n= 115)		Clase 2 (n=26)		Clase 3 (n=16)		F	P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE		
Escala calidad de vida (EORTC-QLQ-C30)								
Función física	81.0	20.2	93.6	9.5	87.0	17.1	4.899	0.009
Función de rol	69.4	29.5	89.3	14.3	54.4	26.4	6.747	0.002
Función cognitiva	80.3	23.0	86.6	15.2	88.5	24.8	---	---
Función emocional	75.7	23.9	83.5	18.3	74.4	31.6	---	---
Función social	75.2	28.3	80.0	22.2	78.1	23.3	---	---
Síntomas de fatiga	37.2	27.6	21.7	14.8	25.0	31.8	4.329	0.015
Síntomas de dolor	19.6	25.1	10.0	15.9	14.5	30.3	---	---
Náuseas y vómitos	12.8	23.2	8.3	14.7	10.4	17.0	---	---
Disnea	5.0	15.7	4.0	11.0	10.4	29.1	---	---
Insomnio	33.0	34.7	21.3	27.0	25.0	33.3	---	---
Pérdida de apetito	24.7	33.3	9.3	15.2	16.6	29.8	---	---
Estreñimiento	26.9	34.9	25.0	35.7	18.7	32.1	---	---
Diarrea	20.6	30.0	11.1	23.3	8.3	19.2	---	---
Dificultades económicas	14.9	30.5	13.3	27.2	20.8	36.2	---	---
Escala funcional	74.7	20.8	85.2	10.7	81.2	23.6	3.164	0.045
Escala de síntomas	23.3	20.5	13.5	10.8	16.6	24.2	---	---
Estado global de salud	66.7	24.0	84.9	12.5	77.6	14.8	6.909	0.001
Escala de malestar psicológico (BSI-18)								
Somatización	66.2	6.6	63.8	4.8	61.0	8.3	5.343	0.006
Depresión	61.2	6.2	60.4	4.2	59.5	7.3	---	---
Ansiedad	61.2	7.2	59.6	6.2	60.1	8.2	---	---
Malestar psicológico	65.9	6.2	63.7	4.9	62.2	7.6	6.524	0.032
Escala de relación médico paciente (PDRQ9)	92.2	14.9	95.0	8.8	95.4	12.3	---	---
Escala de arrepentimiento (DRS)	10.0	15.5	8.4	14.9	14.3	23.8	---	---

Abreviaturas: EORTC-QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; BSI-18, Brief Symptom Inventory 18; PDRQ9, Patient-Doctor Relationship Questionnaire 9; DRS, Decision Regret Scale. DE, Desviación estándar. Nota: El valor crítico para el nivel de significación estadística de Fisher-Snedecor fue del 5%.

7.2 Obesidad y tolerancia al tratamiento adyuvante en cáncer de colon

En el **segundo artículo** que publicamos se analizaron a un total de 402 pacientes con cáncer de colon que recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia. Los pacientes se trataron con fluoropirimidina en monoterapia o combinada con oxaliplatino, la elección de esquema y la intensidad de dosis fueron a criterio del investigador y según práctica clínica local.

Analizamos las diferencias en variables clínico-patológicas y psicosociales entre pacientes con obesidad o sin ella que tuvieran un cáncer de colon estadio III o estadio II de alto riesgo definido como tumores T4, con extirpación de menos de 12 ganglios en la cirugía, obstrucción o perforación al diagnóstico, poco diferenciados y/o con invasión linfovascular o perineural. La mediana de seguimiento fue de 26 meses (rango, 13-44).

Del total de la muestra, 79 pacientes (19.7%) presentaban obesidad tras la cirugía oncológica y antes del inicio quimioterapia adyuvante. Las características basales de pacientes obesos y no obesos se recogen en la **tabla 4**. No se observaron diferencias significativas en las características sociodemográficas ni en el estadio tumoral entre ambos grupos, aunque hubo más porcentaje de pacientes obesos que vivían en pareja sin alcanzar significación estadística. El 47% de la población obesa presentó más de dos comorbilidades medidas por el índice de Charlson frente al 30.3% de los no obesos ($p=0.001$).

Tabla 4. Características clínicas basales de los pacientes con y sin obesidad

Características	No obesos n (%)	Obesos n (%)	Valor P
	323 (80.3)	79 (19.7)	
Género (hombre)	204 (63.1)	46 (58.2)	0.996
Edad, media (años)	63.6	62.3	0.374
Estado civil (casado o con pareja)	242 (74.9)	62 (78.5)	0.067
Educación (estudios primarios)	176 (54.5)	48 (60.7)	0.371
Empleo (jubilado)	215 (66.5)	49 (62)	0.986
Tipo de cirugía			0.581
<i>Sigmoidectomía</i>	126 (39)	32 (40.5)	
<i>Hemicolectomía total o colectomía total</i>	197 (61)	47 (59.5)	
Estadio tumoral			0.340
II	80 (24.8)	22 (27.8)	
III	243 (75.2)	57 (72.2)	
Tratamiento adyuvante			0.318
<i>Quimioterapia</i>	313 (97)	75 (94.9)	
<i>Quimiorradioterapia</i>	10 (3)	4 (5.1)	
Tratamiento oncológico			0.806
<i>Fluoropirimidina + Oxaliplatino</i>	238 (73.7)	59 (74.7)	
<i>Fluoropirimidina en monoterapia</i>	83 (25.7)	19 (24)	
Ajuste de dosis			
<i>Fluoropirimidina + Oxaliplatino</i>	-	35 (59.3)	
<i>Fluoropirimidina en monoterapia</i>	-	8 (42.1)	
Rechazo al tratamiento	2 (0.6)	1 (1.3)	
Índice de comorbilidad de Charlson			0.001
<i>≥ 2 comorbilidades</i>	98 (30.3)	37 (46.8)	

En relación con la quimioterapia adyuvante, no hubo diferencias en el esquema administrado a obesos y no obesos, basado en oxaliplatino más fluoropirimidina (74.7% y 73.7% respectivamente) o con fluoropirimidina en monoterapia (24% y 25.7%, $p=0.806$). La percepción del riesgo de recurrencia y toxicidad tanto de los pacientes como de los oncólogos fue similar en ambos grupos, aunque con una tendencia a mayor estimación de riesgo de recidiva en pacientes obesos.

Se realizó ajuste de dosis en 35 pacientes (59.3%) del grupo de obesos que recibieron regímenes basados en oxaliplatino más fluoropirimidina y en 8 (42.1%) de los que se trataron con fluoropirimidina en monoterapia, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0.155$). En los pacientes obesos a los que no se les realizó capping se ajustó el tratamiento a una mediana de superficie corporal de 2.3 (rango, 2.2-2.7).

En calidad de vida, no hubo diferencias entre el grupo de obesos y no obesos. Los obesos presentaron más síntomas de depresión ($p=0.025$, d de Cohen= 0.28) y peor estrategia de afrontamiento ($p=0.005$, d de Cohen= 0.33), mientras que los no obesos presentaron una peor adaptación al tratamiento con una mayor preocupación ansiosa ($p=0.014$, d de Cohen= 0.51). En relación con el apoyo social percibido, el grupo de no obesos se sentía más respaldados por sus amigos que los obesos ($p=0.036$, d de Cohen= 0.25). No hubo diferencias en la percepción de apoyo por parte de la familia ni del entorno. En lo relativo a la personalidad, la única diferencia observada fue una mayor extroversión en pacientes con obesidad ($p=0.034$, d de Cohen= 0.31). Los pacientes obesos tuvieron mayores puntuaciones en la escala de dolor BPI en las dos variables, intensidad ($p=0.040$, d de Cohen= 0.02) y discapacidad en tareas básicas ($p=0.037$, d de Cohen= 0.02). **Tabla 5.**

Tabla 5. Características psicosociales de los pacientes con y sin obesidad

Características	No obesos n (%)	Obesos n (%)	Valor P
EORTC-QLQ-C30 (escala de calidad de vida)			
Escala funcional	69.1 (12.3)	66.4 (15.5)	0.122
Escala de síntomas	15.0 (13.1)	15.9 (14.4)	0.587
Estado global salud/calidad de vida	72.6 (20.8)	71.4 (22.6)	0.656
BSI-18 (escala de malestar psicológico)			
Somatización	59.5 (6.1)	59.6 (7.1)	0.889
Depresión	58.9 (5.3)	60.6 (6.7)	0.025
Ansiedad	60.6 (7.4)	61.5 (7.9)	0.374
Malestar psicológico	61.8 (7.3)	62.8 (7.2)	0.316
M-MAC (escala de afrontamiento)			
Desesperanza	18.3 (18.1)	25.4 (23.4)	0.005
Preocupación ansiosa	37.2 (22.3)	25.4 (23.4)	0.014
Actitud positiva	75.0 (16.6)	76.1 (18.5)	0.648
Evitación cognitiva	52.8 (25.6)	52.1 (27.0)	0.825
MSPSS (escala de soporte social recibido)			
Familia	26.3 (4.5)	26.3 (2.3)	0.946
Amigos	23.1 (4.8)	21.7 (6.2)	0.036
Otros	26.1 (3.2)	26.0 (3.6)	0.848
BFI-10 (escala de personalidad)			
Extroversión	6.6 (1.9)	7.2 (1.9)	0.034
Responsabilidad	7.0 (1.8)	6.8 (2.0)	0.616
Neuroticismo	5.5 (2.0)	5.5 (2.1)	0.979
Apertura de la experiencia	5.6 (2.1)	5.4 (2.1)	0.463
Amabilidad	7.4 (1.4)	7.4 (1.7)	0.971
BPI (escala de dolor)			
Intensidad del dolor	17.9 (21.4)	24.9 (23.9)	0.040
Interferencia del dolor	17.3 (21.4)	24.4 (22.1)	0.037
Percepción riesgo de recurrencia			
Paciente	33.3 (24.6)	38.7 (23.0)	0.095
Especialista	27.1 (17.2)	27.4 (16.4)	0.859
Percepción riesgo de toxicidad			
Paciente	56.2 (21.5)	56.3 (24.8)	0.976
Especialista	11.2 (9.8)	10.9 (8.8)	0.806

De los 402 pacientes iniciales, en 279 (69.4%) se pudo realizar un seguimiento hasta los 12 meses desde la finalización del tratamiento adyuvante.

De los 57 pacientes obesos con seguimiento, 44 (83%) continuaban presentando obesidad y 9 (17%) adelgazaron durante el tratamiento y dejaron de cumplir criterios de obesidad al finalizar la quimioterapia adyuvante. En el grupo de los 222 no obesos con seguimiento, 213 (94.2%) continuaban siendo no obesos y 13 (5.8%) cumplieron criterios de obesidad al concluir la adyuvancia.

Los pacientes obesos perdieron una media de 3.3 kilogramos (Desviación Estándar (DE)= 5.6, IC 95%: 0.7-1.7) y los no obesos 1.2 kilogramos (DE= 3.1, IC 95%: 2.1-4.5), objetivándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0.002$). Se observó una asociación entre la pérdida de peso y el riesgo de recurrencia (wald=6.57, $p=0.01$), el coeficiente R² de Nagelkerke indicó que el 6.7% de la variabilidad de la recurrencia se explica por la pérdida de peso. No hubo diferencias entre la pérdida de peso y una mayor toxicidad.

Los datos de toxicidad al finalizar la quimioterapia adyuvante se pudieron analizar para 321 pacientes no obesos y 78 obesos. **Tabla 6.**

Tabla 6. Toxicidad al final de la quimioterapia adyuvante

Efectos adversos	Quimioterapia basada en platino N=297		Fluoropirimidina en monoterapia N= 102	
	No obesos n (%)	Obesos n (%)	No obesos n (%)	Obesos n (%)
	238 (80.1)	59 (19.9)	83 (81.4)	19 (18.6)
Toxicidad hematológica				
grado 1-2	75 (31.5)	32 (54.2)	24 (28.9)	5 (26.3)
grado 3-4	30 (12.6)	4 (6.7)	1 (1.2)	0 (0)
<i>P</i>		0.035		0.649
Toxicidad gastrointestinal				
grado 1-2	113 (47.4)	25 (42.3)	30 (36.1)	6 (31.5)
grado 3-4	10 (4.2)	4 (6.7)	3 (3.6)	0 (0)
<i>P</i>		0.343		0.442
Toxicidad cutánea				
grado 1-2	97 (40.7)	26 (44)	30 (36.1)	7 (36.8)
grado 3-4	3 (1.2)	1 (1.6)	6 (7.2)	0 (0)
<i>P</i>		0.853		0.244
Astenia				
grado 1-2	111 (46.6)	37 (62.7)	29 (34.9)	6 (31.5)
grado 3-4	7 (2.9)	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)
<i>P</i>		0.129		0.522
Neurotoxicidad				
grado 1-2	123 (51.6)	29 (49.1)	--	--
grado 3-4	19 (7.9)	6 (10.1)	--	--
<i>P</i>		0.567		--

De los pacientes tratados con oxaliplatino y fluoropirimidina, 238 (80.1%) eran no obesos y 59 (19.9%) cumplían criterios de obesidad, mientras que los tratados con fluoropirimidina en monoterapia 83 (81.4%) eran obesos frente a 19 (18.6%) no obesos ($p=0.786$). Los individuos no obesos tratados con regímenes basados en oxaliplatino más fluoropirimidina tenían una mayor toxicidad hematológica grado 3-4 ($p=0.035$) que los obesos, sin existir diferencias estadísticamente significativas en toxicidad digestiva ($p=0.343$), cutánea ($p=0.853$), neurológica ($p=0.567$) y astenia ($p=0.129$) entre ambos grupos. No hubo diferencias en la toxicidad hematológica entre los pacientes obesos tratados con regímenes basado en oxaliplatino más fluoropirimidina a los que se les realizaba capping y a los que no ($p=0.848$).

En el grupo de obesos frente al de no obesos, hubo mayor porcentaje de suspensión del tratamiento adyuvante ($p=0.033$), esto se asoció principalmente a la toxicidad (15.2% versus 6.5%) y en menor medida a problemas intercurrentes (2.5% frente a 1.2%). En los 12 meses siguientes a la finalización del tratamiento adyuvante se confirmó una mayor tasa de recurrencia en el grupo de los obesos frente los no obesos (10.1% versus 3.7%, $p=0.025$). Observamos una tendencia a una mayor tasa de mortalidad en el primer año en obesos frente a no obesos, aunque el escaso número de eventos fue insuficiente para encontrar diferencias estadísticamente significativas (3.8% frente a 1.2%, $p=0.141$). Tras 12 meses de seguimiento se observaron cuatro muertes en el grupo de los no obesos, de las cuales tres fueron por recidiva tumoral y una por causa ajena al cáncer, en el grupo de obesos hubo tres fallecimientos, todos ellos relacionados con la recurrencia tumoral.

7.3 Relación del apoyo social y bienestar psicológico con el afrontamiento en cáncer de mama

En el **tercer artículo** publicado se analizó el apoyo social, las estrategias de afrontamiento y los factores sociodemográficos en mujeres con cáncer de mama. Se analizaron inicialmente 443 pacientes, aunque para el análisis final fueron 404 (7 se perdieron debido a información incompleta o porque se negaron a participar después del registro; 10 no cumplieron con los criterios de inclusión y 12 cumplieron con los criterios de exclusión).

La edad media de las participantes fue de 63 años. La mayoría estaban casadas o tenían pareja (79,2%), habían completado la educación primaria (56,7%) y/o eran madres (85,9%). La mayoría tenían un estadio I-II (89,7%) y cumplían criterios para recibir quimioterapia adyuvante. **Tabla 7.**

Tabla 7. Características clínicas basales de las pacientes

Características	N=404 N (%)
Edad (media, DE)	63.3 ± 10.9
Estado civil	
<i>Casado/pareja</i>	320 (79.2%)
<i>Soltero</i>	84 (20.8%)
Educación	
<i>Primaria</i>	229 (56.7%)
<i>Estudios universitarios</i>	175 (43.3%)
Empleo	
<i>Si</i>	279 (69.1%)
<i>No</i>	125 (30.9%)
Hijos	
<i>Si</i>	248 (79.2%)
<i>No</i>	65 (20.8%)
Estadio tumoral	
<i>I-II</i>	123 (30.4%)
<i>III</i>	281 (69.6%)
Tiempo desde diagnostico (media, DE)	97.9 ± 121
Tipo de tratamiento	
<i>Cirugía + Quimioterapia</i>	390 (96.5%)
<i>Cirugía + Quimioterapia y Radioterapia</i>	14 (3.5%)

Abreviaturas: DE, Desviación estándar

Los resultados obtenidos en los diferentes ítems de cada escala se muestran en la **Tabla 8**. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de las estrategias de afrontamiento en cuanto a tener hijos, empleo, estadio de la enfermedad y tratamientos oncológicos recibidos. Las mujeres solteras puntuaron significativamente más alto en resignación que las casadas o con pareja ($p=0.004$). De manera similar, las mujeres con un nivel de educación primario exhibieron una puntuación significativamente más alta en desesperanza ($p=0.005$) y evitación cognitiva ($p=0.016$) que aquellas con estudios universitarios.

Tabla 8. Resultados de las variables de las escalas

Variables	Media y DE
Estrategias de afrontamiento (mini-MAC)	
<i>Espíritu de lucha</i>	79.4±18.0
<i>Desesperanza</i>	19.6±18.4
<i>Preocupación ansiosa</i>	40.8±25.1
<i>Resignación</i>	68.1±20.1
<i>Evitación cognitiva</i>	52.4±26.1
Malestar psicológico (BSI-18)	
<i>Somatización</i>	59.7±5.7
<i>Ansiedad</i>	60.6±8.0
<i>Depresión</i>	59.3±5.7
Soporte social percibido (MSPSS)	
<i>Soporte familiar</i>	26.3±2.8
<i>Soporte de amigos</i>	22.9±5.2
<i>Soporte de otras personas significativas</i>	26.0±3.3

Abreviaturas: DE, Desviación estándar

El espíritu de lucha se asoció inversamente con la ansiedad y la depresión y se correlacionó positivamente con el apoyo de la familia, la pareja, otras personas significativas (todos con un valor de $p < 0,01$) y amigos ($p < 0,05$). La desesperanza se asoció con la edad, la somatización, la ansiedad y la depresión, además, se relacionó inversamente con el apoyo de los amigos (todos con un valor de $p < 0,01$). La preocupación ansiosa se asoció con la somatización, la ansiedad y la depresión (todos con un valor de $p < 0,01$), pero se correlacionó inversamente con el apoyo de la familia ($p < 0,05$) y los amigos ($p < 0,05$). La resignación se relacionó inversamente con la ansiedad ($p < 0,01$) y la depresión ($p < 0,01$) y positivamente con la edad ($p < 0,05$), el apoyo de la familia ($p < 0,05$) y de otras personas significativas ($p < 0,01$). La evitación cognitiva se asoció con ansiedad ($p < 0,01$) y depresión ($p < 0,01$). **Tabla 9.**

Tabla 9. Correlación de las variables sociodemográficas y de apoyo social percibido con las estrategias de afrontamiento

Variables	Espíritu de lucha	Desesperanza	Preocupación ansiosa	Resignación	Evitación cognitiva
Edad	-0.023	0.147**	-0.072	0.111*	0.045
Tiempo hasta diagnóstico	-0.071	-0.084	-0.066	0.018	-0.060
Somatización	-0.100	0.172**	0.215**	-0.033	0.048
Ansiedad	-0.319**	0.342**	0.639**	-0.186**	0.165**
Depresión	-0.278**	0.272**	0.655**	-0.141*	0.218**
Soporte familiar	0.225**	-0.075	-0.133*	0.132*	-0.049
Soporte de amigos	0.129*	-0.163**	-0.142*	-0.017	-0.093
Soporte de otras personas significativas	0.213**	-0.020	-0.109	0.160**	0.036

**Valor $p < 0.01$ y *valor $p < 0.05$

Realizamos una serie de regresiones múltiples para examinar el papel del malestar psicológico de las participantes, el apoyo social percibido y las características sociodemográficas en la predicción de las estrategias de afrontamiento del cáncer de mama. **Tabla 10.** Según los análisis de regresión, el 13,2% de la varianza en la puntuación del espíritu de lucha se explica por la depresión ($p < 0,01$) y el apoyo familiar ($p < 0,01$). La depresión ($p < 0,01$), la edad ($p < 0,01$) y la educación primaria ($p < 0,05$) explicaron el 16,5% de la puntuación de desesperanza. Casi la mitad (48,0%) de la puntuación de preocupación ansiosa se explica por la ansiedad ($p < 0,01$) y depresión ($p < 0,01$). La depresión ($p < 0,05$), el apoyo de la pareja ($p < 0,05$), la edad ($p < 0,05$) y el estado civil ($p < 0,05$) representaron el 7,9% de la puntuación de resignación, mientras que el 7% de la puntuación de evitación cognitiva se explica por la ansiedad ($p < 0,01$) y la educación ($p < 0,05$).

Tabla 10. Resumen de los análisis de regresión para el malestar psicológico y el apoyo social percibido que predicen las estrategias de afrontamiento del cáncer de mama

Variables	Espíritu de lucha			Desesperanza			Preocupación ansiosa			Resignación			Evitación cognitiva		
	B	B Coeff	t	β	B Coeff	T	B	B Coeff	t	B	B Coeff	t	B	B Coeff	T
Edad	--	--	--	0.33	0.19	3.62**	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Somatización	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Ansiedad	--	--	--	--	--	--	1.32	0.40	6.35**	--	--	--	0.74	0.22	3.99**
Depresión	-0.81	-0.28	-5.13**	-1.13	0.35	6.75**	1.40	0.33	5.27**	-0.44	-0.15	-2.67*	--	--	--
Soporte familiar	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Soporte amigos	0.77	0.16	3.03**	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Soporte de otras personas significativas	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.62	0.13	2.26*	--	--	--
R2	0.12	--	--	0.14	--	--	0.47	--	--	0.04	--	2.07*	0.04	--	--
F	22.23	--	--	27.20	--	--	139.03	--	--	7.94	--	--	16.82	--	--

**Valor p <0.01 y *valor p <0.05

8. DISCUSIÓN

8.1 Toxicidad de la quimioterapia adyuvante en cáncer de colon y su impacto en calidad de vida

En el **primer** análisis establecimos tres grupos de pacientes con cáncer colorrectal en estadios iniciales (estadio II de alto riesgo y estadios III) con distintos grados de toxicidad al finalizar la quimioterapia adyuvante con esquemas basados en oxaliplatino más fluoropirimidina. Se dividieron en tres clases latentes según su perfil de toxicidad. Dos tercios de la muestra (clase 1) presentó más de un 80% de los cuatro tipos de toxicidades evaluadas. Un 16.9% (clase 2) mostró una alta incidencia de toxicidad neurológica y una moderada toxicidad cutánea, digestiva y hematológica, y un 10.6% (clase 3) presentó escasa toxicidad.

Los ensayos clínicos fase III que asociaron oxaliplatino con fluoropirimidina (MOSAIC, NSABP-C7 y NO16968) no incluyeron análisis de calidad de vida (7, 8, 9), sin embargo, si encontraron una reducción de la supervivencia global asociada a la toxicidad, especialmente en mayores de 70 años y personas frágiles (9, 75, 76). En nuestra serie, los pacientes con mayor grado de toxicidad al finalizar la adyuvancia presentaron más síntomas somáticos y mayor malestar psicológico. En un estudio previo, se encontró que los pacientes con cáncer de colon y mama sufrían mayor estrés, efectos psicológicos y físicos y tenían peores estrategias de afrontamiento al finalizar el tratamiento adyuvante respecto al inicio (32).

Investigaciones anteriores utilizaron métodos tradicionales para analizar la toxicidad de la quimioterapia basándose en la frecuencia de cada efecto adverso. Nuestro enfoque de análisis de clases latentes utilizó un modelo de mínimos cuadrados para identificar grupos o clases discretas de pacientes con perfiles de toxicidad similar. El reconocimiento de grupos de toxicidad puede ayudar a investigar una base farmacogenómica común y a estudiar la repercusión clínica y psicológica (77, 78).

Como limitaciones del primer estudio, sólo se registró la toxicidad al finalizar la adyuvancia, por lo que no se puede conocer el papel de la variabilidad temporal. Otra limitación es que los cuestionarios los cumplimentó el propio paciente al finalizar el tratamiento adyuvante, lo que pudo suponer un sesgo de respuesta ante la dificultad para comprender plenamente cada síntoma o situación recogida en las preguntas de las escalas. La última limitación sería que solo un 39% de los pacientes seleccionados al inicio de la

adyuvancia cumplieron los cuestionarios al finalizar el tratamiento. Para reducir al máximo las pérdidas se hizo un esfuerzo activo por obtener los cuestionarios en los pacientes que abandonaron precozmente la adyuvancia por cualquier causa.

Como fortalezas de este estudio demostramos que las clases latentes se podrían usar para investigar factores genéticos o biológicos subyacentes asociados con un perfil de toxicidad.

8.2 Obesidad y tolerancia al tratamiento adyuvante en cáncer de colon

En el **segundo** de los artículos analizamos los pacientes con cáncer de colon en estadios II-III resecado que recibieron quimioterapia adyuvante, confirmando que existen diferencias clínico-patológicas y psicosociales entre pacientes obesos y no obesos.

En la esfera psicológica, los pacientes obesos presentaron más depresión y mayor desesperanza, percibieron menor apoyo por sus amigos y eran más extrovertidos que los no obesos. No se encontraron diferencias en calidad de vida antes de iniciar el tratamiento adyuvante, aunque tuvieron mayor número de comorbilidades y sufrían un dolor más intenso tras la cirugía. Durante la quimioterapia adyuvante, el grupo de obesos presentó una menor toxicidad hematológica grado 3-4 con el esquema de quimioterapia basado en oxaliplatino y fluoropirimidina. Los obesos presentaron una mayor tasa de suspensión del tratamiento. En los primeros 12 meses de seguimiento, tuvieron más recaídas sin un aumento de la mortalidad, aunque no hubo suficientes eventos como para detectar diferencias en la supervivencia.

Varios estudios retrospectivos, análisis pos hoc de ensayos clínicos y metaanálisis han comparado la supervivencia y la toxicidad de la quimioterapia entre pacientes obesos y no obesos con cáncer, fundamentalmente en cáncer de mama y colon, arrojando datos dispares (21, 79, 80, 81, 82, 83). Existen datos de estudios en los que no se disponía de información sobre la dosis administrada o no estaba disponible, pero en todos ellos, el IMC se correlacionó positivamente con una menor neutropenia (21). Sin embargo, un análisis post hoc del ensayo fase III GAIN en cáncer de mama avanzado detectó una mayor toxicidad hematológica, neutropenia febril y trombopenia grado 3-4, en pacientes con un IMC elevado que recibían quimioterapia a dosis plenas en comparación con los sujetos no obesos o pacientes obesos con quimioterapia a dosis ajustadas (79).

Actualmente, sólo un análisis post hoc del ensayo fase III Intergroup 0089 treatment trial (INT-0089) estudió la toxicidad, la recurrencia y la supervivencia en una población

comparable a la nuestra. Incluyeron pacientes con cáncer de colon en estadios II-III que recibían quimioterapia adyuvante, aunque su muestra se dividió en cinco categorías según IMC en lugar de dos (80). La quimioterapia utilizada en ese ensayo se basó en 5-fluorouracilo modulado con levamisole frente a alta o baja dosis de leucovorin, mientras que en nuestro caso los pacientes recibieron fluoropirimidina (capecitabina o 5-fluorouracilo) en monoterapia o asociada a oxaliplatino, fármaco que se relaciona con una mayor toxicidad que las fluoropirimidinas (7, 8, 9). En el estudio INT-089, los individuos con sobrepeso y obesidad experimentaron tasas significativamente menores de toxicidad grave (p ajustada=0,02), con menor tasa de náuseas grado 2-3 y leucopenia grado 3-4 en comparación con los pacientes de peso normal, mientras que las tasas de finalización de la quimioterapia adyuvante no difirieron.

Al igual que en el estudio INT-0089 encontramos menos toxicidad hematológica grado 3-4 con oxaliplatino y fluoropirimidina en la muestra de obesos en comparación con la de no obesos. En el ensayo INT-0089, la leucopenia grado 3-4 en las cinco categorías osciló entre el 6,1% y el 11,7%, mientras que en nuestra serie, la toxicidad hematológica grado 3-4 entre los participantes obesos en comparación con los no obesos fue del 6,7% frente al 12,6% en los que recibieron oxaliplatino y fluoropirimidina ($p=0,035$) y 0% frente a 1,2% en los tratados con fluoropirimidina en monoterapia ($p=0,649$).

En un estudio con pacientes que recibieron quimioterapia para el tratamiento de distintas neoplasias, Cox-Martin E et al. observaron que los sujetos obesos mostraban una mayor neuropatía periférica que impactaba negativamente en su calidad de vida; un hallazgo que nosotros no observamos (81). En general, los datos apuntan a una toxicidad asimétrica en función de la fragilidad individual, incluso con tasas de toxicidad similares. El mayor número de comorbilidades crónicas de los obesos en nuestra serie es compatible con las mayores tasas de interrupción de la quimioterapia adyuvante por toxicidad en esta población, a pesar de que los efectos adversos están ligeramente desequilibrados. Existen otros factores como algunas toxicidades específicas que influyen en pequeños grupos de pacientes, como serían la astenia de cualquier grado, los factores psicosociales o el afrontamiento desadaptativo, lo que tendría un mayor impacto en los obesos.

En el estudio INT-0089, con un seguimiento hasta fallecimiento, no se encontraron diferencias en supervivencia global y libre de recurrencia en función de las clases de IMC de los individuos con peso normal, sobrepeso y obesidad, en cambio, en nuestro estudio hemos detectado una mayor tasa de recaída en individuos obesos sin alcanzar la

significación estadística, lo que podría estar condicionado por el pequeño número de eventos (3 de los 79 pacientes obesos y 4 de los 323 no obesos pacientes fallecieron) y el corto seguimiento (12 meses) (80). En una revisión publicada en 2019, donde se analizaron dos ensayos clínicos en cáncer de colon con estadios II-III, NSABP C-04 y C-05, se observó una mayor mortalidad por cáncer y recurrencia en individuos obesos (14).

En nuestra serie los pacientes obesos presentaban un mayor dolor tras la cirugía que persistía al inicio del tratamiento adyuvante, resultados similares a los publicados en un metaanálisis de 2017, en el que los pacientes obesos que se sometieron a una cirugía por cáncer de mama experimentaban un mayor dolor postoperatorio (84) y al estudio de 2019 realizado por Majchrzak et al. en el que se evidenciaba que los individuos obesos presentaban un mayor dolor sensitivo tras ser sometidos a una cirugía de cáncer de pulmón (85).

Mientras que Speed-Andrews et al. en 2009 evidenciaron una relación entre la reducción del IMC y la mejoría en la calidad de vida con un mejor pronóstico del cáncer (86), nosotros no hemos observado diferencias en calidad de vida entre la cohorte de obesos y no obesos. Aunque la obesidad aumenta la incidencia de cáncer colorrectal, los estudios sobre la asociación entre cambio de peso y el pronóstico son inconsistentes (87, 88). Nuestros resultados indican que la pérdida de peso contribuye en un 6,7% a la recurrencia, aunque puede haber factores de confusión asociados con la pérdida de peso, así como el propio cáncer. En consecuencia, se necesitan más estudios para evaluar la relación entre cambio de peso en pacientes con cáncer de colon y el pronóstico de la enfermedad.

En cuanto al tratamiento del cáncer, según una reciente revisión de Slawinski et al. los pacientes obesos son sometidos a cirugías más agresivas y son tratados con dosis plenas de quimioterapia, sin una evidencia de mayor toxicidad (20). Aunque en los ensayos clínicos el porcentaje de pacientes obesos es pequeño, en el estudio GAIN fueron el 18% del total, sus particularidades pueden impactar en los resultados de toda la muestra. Además, no existen análisis específicos para este subgrupo de población (79).

La obesidad podría influir en como los pacientes se enfrentan al cáncer, así como en la evolución de la enfermedad. Identificar las causas que provocan en los obesos una mayor comorbilidad, mayor tasa de abandono al tratamiento adyuvante, más depresión y peores estrategias de afrontamiento nos permitiría diseñar programas de prevención con el

objetivo de mitigar su efecto. La detección temprana de aspectos psicológicos como depresión o estrategias pasivas de afrontamiento ayudaría a los oncólogos médicos a remitir a los pacientes obesos con cáncer colorrectal a un psico-oncólogo para ayudarles con la adaptación del cáncer y su tratamiento. Además, y a la luz de la escasez de pruebas basadas en datos prospectivos, los futuros ensayos clínicos deberían considerar la estratificación de las muestras en función del IMC.

Nuestro estudio tuvo diversas limitaciones. En primer lugar, la obesidad se determinó un mes después de la cirugía del cáncer y antes de iniciar la quimioterapia adyuvante y se definió en términos de IMC. Algunos casos de obesidad mórbida antes de la cirugía pudieron no ser detectados, debido a la pérdida de peso asociada a la enfermedad y a la cirugía. Por el contrario, esto aumenta la precisión y la fiabilidad de la detección de los sujetos como obesos, que fue un porcentaje similar al de otras series. En segundo lugar, no podemos descartar que algunas de las diferencias identificadas entre sujetos obesos y no obesos se deban a variables de confusión no contempladas en este estudio como por ejemplo, el régimen y las dosis elegidas a juicio de los investigadores. En tercer lugar, se necesitaría una muestra mayor de pacientes obesos para confirmar las diferencias encontradas en nuestro estudio. En cuarto lugar, los cuestionarios fueron rellenados en la visita previa al inicio del tratamiento adyuvante lo que no permite captar la variación en el tiempo de los parámetros. En quinto lugar, no se valoró la dificultad que pudieran tener los pacientes para dar las respuestas o la complejidad de comprensión de los cuestionarios. Otra limitación sería el hecho de que la definición de depresión y otras variables psicosociales se haya establecido mediante el método de la encuesta en lugar de por una evaluación psiquiátrica. En séptimo lugar, este estudio no incluyó mediciones de la masa muscular para estimar la composición corporal ni la presencia de sarcopenia, que se asocia al pronóstico del cáncer. Por último, el corto período de seguimiento de los pacientes podría haber limitado la detección de diferencias en la supervivencia.

Como fortalezas de este trabajo hemos podido demostrar que los obesos constituyen una población con una entidad propia que tiene peores resultados, más comorbilidades, mayor abandono del tratamiento adyuvante, más depresión y peores estrategias de afrontamiento, lo cual influye durante el tratamiento adyuvante con quimioterapia en nuestra práctica clínica diaria.

8.3 Relación del apoyo social y bienestar psicológico con el afrontamiento en cáncer de mama

En el **tercer artículo** analizamos las asociaciones entre el malestar psicológico, el apoyo social percibido y las variables sociodemográficas en las estrategias de afrontamiento de las pacientes con cáncer de mama no metastásico. Los factores sociodemográficos, como la edad, la educación y el estado civil se asociaron con las estrategias de afrontamiento.

Los estudios en pacientes con cáncer de mama indican que las pacientes de mayor edad tienden a utilizar estrategias de afrontamiento menos eficaces que las más jóvenes (89, 90). Otros autores señalan que las pacientes jóvenes con cáncer de mama pueden percibir el cáncer como un desafío y estar dispuestas a utilizar estrategias de afrontamiento más proactivas, como el espíritu de lucha o el pensamiento constructivo (33, 89). Algo similar se detectó en cuanto al nivel educativo; los individuos con niveles de educación más bajos mostraron grados más altos de desesperanza y evitación cognitiva (91).

El apoyo de familiares, amigos y otras personas significativas se asoció con un mayor espíritu de lucha. Al igual que en otros estudios pudimos observar como el apoyo social es esencial para hacer frente al cáncer (33, 36, 92). Las pacientes con un mayor apoyo percibido por parte de la familia, los amigos y la comunidad presentan un mayor bienestar y utilizan estrategias de afrontamiento más eficaces (36, 37, 93). Por el contrario, un gran malestar psicológico, como la ansiedad y la depresión, se asociaron con un mayor uso de estrategias desadaptativas como la desesperanza, la preocupación ansiosa y la evitación cognitiva. Estudios similares han encontrado que la preocupación ansiosa y la desesperanza generan una sensación de falta de control en pacientes con cáncer de mama (92, 93).

En 2003 Inoue et al. estudiaron en pacientes diagnosticadas de un cáncer de mama su afrontamiento y la influencia que podía tener en las relaciones familiares. Concluyeron que existía una relación entre la actitud de desesperanza de las pacientes ante el cáncer con la ausencia de comunicación con la familia (94).

El conocimiento de las variables que confieren un menor afrontamiento en el cáncer permitirá a los oncólogos diseñar e implementar planes de atención, lo que ayudará a las pacientes a mejorar las habilidades de afrontamiento y los comportamientos resilientes, así como a mejorar su estado de ánimo y calidad de vida (95).

Como limitación de nuestro último artículo tendríamos que las medidas subjetivas de auto-informe no pueden reflejar con precisión las experiencias, expectativas y comportamientos de las pacientes, ya que están limitadas por el sesgo de respuesta como conveniencia social o memoria inexacta. En futuras investigaciones sería recomendable analizar si la asociación observada se mantiene en el tiempo, si se prolonga después del tratamiento y su repercusión social. Otra limitación sería que los cuestionarios fueron rellenados por los propios pacientes y no se valoró la dificultad que pudieran tener para dar las respuestas o la complejidad de comprensión de los cuestionarios.

Como fortalezas de este trabajo demostramos como el apoyo social y las variables sociodemográficas influyen en el afrontamiento de las pacientes con cáncer de mama no metastásico que recibían tratamiento con quimioterapia adyuvante.

9. CONCLUSIONES

Tras la finalización de la tesis doctoral obtenemos varias conclusiones.

La primera, basada en el **primer artículo**, sería que:

- La quimioterapia adyuvante en el cáncer colorrectal no metastásico basada en esquemas de oxaliplatino más fluoropirimidina, a pesar de aumentar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, se asocia con una mayor toxicidad neurológica, digestiva, hematológica y cutánea.
- A mayor toxicidad más tasa de abandono, la mitad de la muestra abandonó el tratamiento, siendo el 84% por toxicidad.
- Los pacientes con mayor toxicidad presentaron peor calidad de vida y mayor malestar psicológico.

La segunda, basada en el **segundo artículo**, es que:

- Los pacientes obesos con cáncer de colorrectal no metastásico presentan más comorbilidades y menor percepción de apoyo social que los no obesos.
- Los pacientes obesos tienen una mayor recurrencia a los 12 meses y mayor tasa de abandono del tratamiento por toxicidad que los pacientes no obesos.
- Los pacientes obesos presentan mayor depresión, peores estrategias de afrontamiento, mayor desesperanza y preocupación ansiosa, sin apreciar diferencias en calidad de vida respecto a los no obesos.

La tercera, basada en el **tercer artículo**, es que:

- Las estrategias de afrontamiento más utilizadas por las pacientes con cáncer de mama no metastásico fueron espíritu de lucha y resignación, y la menos utilizada desesperanza.
- Las estrategias de afrontamiento desadaptativas fueron más frecuentes en pacientes de mayor edad, menor nivel de estudios y ausencia de pareja, y estuvieron asociadas a mayor presencia de malestar psicológico y menor apoyo social.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez-Fonseca P, Calderón C, Hernández R, et al. Factors associated with anxiety and depression in cancer patients prior to initiating adjuvant therapy. *Clin Transl Oncol*. 2018 Nov;20(11):1408-1415.
2. Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, et al. Supervivencia de Cáncer en España, 2002-2013. *Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)*. 2019.
3. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1490-1502.
4. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, et al. *AJCC cancer staging Manual*. New York: Springer; 2010.
5. Wilkinson NW, Yothers G, Lopa S, et al. Long-term survival results of surgery alone versus surgery plus 5-fluorouracil and leucovorin for stage II and stage III colon cancer: pooled analysis of NSABP C-01 through C-05. A baseline from which to compare modern adjuvant trials. *Ann Surg Oncol*. 2010 Apr;17(4):959-66.
6. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004;22:1797–806.
7. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3109–16.
8. Haller DG, Taberero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:1465–71.

9. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011;29:3768.
10. Lega IC, Lipscombe LL. Review: Diabetes, obesity, and cancer Pathophysiology and clinical implications. *Endocr Rev* 2020;41:33–52.
11. Goodwin PJ, Chlebowski RT. Obesity and cancer: Insights for clinicians. *J Clin Oncol* 2016;34: 4197–4202.
12. Grueso C, Poquet JE, Gasent JM, et al. Toxicity and effectiveness of carboplatin in obese or overweight patients. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25:1328–1335.
13. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: A systematic review and meta-analysis *Cancer Prev Res* 2011;4:486–501.
14. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1647–1654.
15. Protani M, Coory M, Martin JH, Effect of obesity on survival of women with breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627–635.
16. Brown JC, Meyerhardt JA. Obesity and energy balance in GI cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:4217–4224.
17. Weihe P, Spielmann J, Kielstein H, et al. Childhood obesity and cancer risk in adulthood. *Curr Obes Rep* 2020;9:204–212.
18. Renehan AG, Tyson M, Egger M et al. Bodymass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–578.

19. Wolk A, Gridley G, Svensson M et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001;12:13–21.
20. Slawinski C, Barriuso J, Guo H et al. Obesity and cancer treatment outcomes: Interpreting the complex evidence. *Clin Oncol* 2020;32:591–608.
21. Carroll JP, Protani MM, Nguyen L et al. Toxicity and tolerability of adjuvant breast cancer chemotherapy in obese women. *Med Oncol* 2014;31:881.
22. Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH et al. Riding the crest of the teachable moment: Promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 5814–5830.
23. Schmitz KH, Neuhouser ML, Agurs-Collins T et al. Impact of obesity on cancer survivorship and the potential relevance of race and ethnicity. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1344–1354.
24. Harrington CB, Hansen JA, Moskowitz M et al. It's not over when it's over: Long-term symptoms in cancer survivors—A systematic review. *Int J Psychiatry Med* 2010;40:163–181.
25. Philip EJ, Merluzzi TV, Zhang Z et al. Depression and cancer survivorship: Importance of coping self-efficacy in post-treatment survivors. *Psychooncology* 2013;22:987–994.
26. Eichwald T, Talbot S. Neuro-immunity controls obesity-induced pain. *Front Hum* 2020; 14:181.
27. Lohse I, Brothers S. Pathogenesis and treatment of pancreatic cancer related pain. *Anticancer Res* 2020;40:1789–1796.
28. Belcher S, Low C, Posluszny D et al. Psychological distress, health behaviors, and benefit finding in survivors of multiple primary cancers: Results from the 2010 Livestrong survey. *Oncol Nurs Forum* 2017;44:703–711.

29. Belcher S, Donovan H, Bovbjerg D et al. Psychobehavioral risk factors for financial hardship and poor functional outcomes in survivors of multiple primary cancers. *Psychooncology* 2020; 29:507–516.
30. Luppino F, de Wit L, Bouvy P et al. Overweight, obesity and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220–229.
31. Male DA, Fergus KD, Cullen K. Sexual identity after breast cancer: sexuality, body image, and relationship repercussions. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016;10(1):66-74.
32. García-García T, Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, et al. Biopsychosocial and clinical characteristics in patients with resected breast and colon cancer at the beginning and end of adjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1143.
33. Mishra VS, Saranath D. Association between demographic features and perceived social support in the mental adjustment to breast cancer. *Psycho-oncology* 2019;28:629–34.
34. Calderon C, Carmona-Bayonas A, Hernández R, et al. Effects of pessimism, depression, fatigue, and pain on functional health-related quality of life in patients with resected non-advanced breast cancer. *The Breast* 2019;44:108–12.
35. Folkman S, Lazarus RS. If it changes it must be a process: study of emotion and coping during three stages of a college examination. *J Pers Soc Psychol* 1985;48:150.
36. Yeung NCY, Lu Q. Perceived Stress as a Mediator Between Social Support and Posttraumatic Growth Among Chinese American Breast Cancer Survivors. *Cancer Nurs* 2018;41:53–61.

37. Henshall CL, Greenfield SM, Gale NK. Typologies for restructuring relationships in cancer survivorship: temporal changes in social support and engagement with self-management practices. *Cancer Nurs* 2018;41:E32–40.
38. Fradelos EC, Papathanasiou IV, Veneti A, et al. Psychological Distress and Resilience in Women Diagnosed with Breast Cancer in Greece. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Sep 27;18(9):2545-2550.
39. Galiano-Castillo N, Ariza-García A, Cantarero-Villanueva I, et al. Depressed mood in breast cancer survivors: associations with physical activity, cancer-related fatigue, quality of life, and fitness level. *Eur J Oncol Nurs*. 2014 Apr;18(2):206-10.
40. Mirošević Š, Prins JB, Selič P, et al. Prevalence and factors associated with unmet needs in post-treatment cancer survivors: A systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019 May;28(3):e13060.
41. Dooley LN, Slavich GM, Moreno PI, et al. Strength through adversity: Moderate lifetime stress exposure is associated with psychological resilience in breast cancer survivors. *Stress Health*. 2017 Dec;33(5):549-557.
42. Purkayastha D, Venkateswaran C, Nayar K, et al. Prevalence of Depression in Breast Cancer Patients and its Association with their Quality of Life: A Cross-sectional Observational Study. *Indian J Palliat Care*. 2017 Jul-Sep;23(3):268-273.
43. Zainal NZ, Nik-Jaafar NR, Baharudin A, et al. Prevalence of depression in breast cancer survivors: a systematic review of observational studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(4):2649-56.
44. Shaha M, Cox CL, Talman K, et al. Uncertainty in breast, prostate, and colorectal cancer: implications for supportive care. *J Nurs Scholarsh*. 2008;40(1):60-7.

45. Kobayashi, K., Morita, S., Shimonagayoshi, et al. Effects of socioeconomic factors and cancer survivors' worries on their quality of life (QOL) in Japan. *Psycho-Oncology*, 2008 17(6), 606-611.
46. Ahadzadeh AS, Sharif SP. Uncertainty and Quality of Life in Women With Breast Cancer: Moderating Role of Coping Styles. *Cancer Nurs.* 2018 Nov/Dec;41(6):484-490.
47. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 27;353(17):1784-92.
48. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, et al. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut.* 2002 Jul;51(1):60-4.
49. Kemetli L, Rutqvist LE, Jonsson H, et al. Temporal trends in the use of adjuvant systemic therapy in breast cancer: a population based study in Sweden 1976-2005. *Acta Oncol.* 2009;48(1):59-66.
50. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Psychodyn Psychiatry.* 2012 Sep;40(3):377-96.
51. Beach MC, Roter DL, Wang NY, et al. Are physicians' attitudes of respect accurately perceived by patients and associated with more positive communication behaviors? *Patient Educ Couns.* 2006 Sep;62(3):347-54.
52. Cooper LA, Roter DL, Johnson RL, et al. Patient-centered communication, ratings of care, and concordance of patient and physician race. *Ann Intern Med.* 2003 Dec 2;139(11):907-15.

53. Maly RC, Umezawa Y, Leake B, et al. Determinants of participation in treatment decision-making by older breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2004 Jun;85(3):201-9.
54. Mandelblatt JS, Sheppard VB, Hurria A, et al., Breast cancer adjuvant chemotherapy decisions in older women: the role of patient preference and interactions with physicians. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19):3146-53.
55. Nipp RD, El-Jawahri A, Fishbein JN, et al. The relationship between coping strategies, quality of life, and mood in patients with incurable cancer. *Cancer.* 2016 Jul 1;122(13):2110-6.
56. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995 Nov;41(10):1405.
57. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344–9.
58. Maurel J, Grávalos C, Rivera F, et al. SEOM clinical guidelines for the adjuvant treatment of colorectal cancer 2013. *Clin Transl Oncol.* 2013;15(12):991-5.
59. Garcia-Saenz JA, Bermejo B, Estevez LG, et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol.* 2015 Dec;17(12):939-45.
60. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–383.
61. Watson M, Law MG, Santos M, et al. The Mini-MAC: further development of the mental adjustment to cancer scale. *J Psychosoc Oncol* 1994;12:33–46.

62. Calderon C, Lorenzo-Seva, U, Ferrando, PJ, et al. Psychometric properties of Spanish version of the Mini-Mental Adjustment to Cancer Scale. *Int J Clin Health Psychol.* 2021; 21(1), 100185.
63. Van der Feltz-Cornelis CM, Van Oppen P, Van Marwijk HWJ, et al. A patient-doctor relationship questionnaire (PDRQ-9) in primary care: development and psychometric evaluation. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004;26:115–20.
64. Calderon C, Ferrando PJ, Carmona-Bayonas A, et al. Validation of SDM-Q-Doc Questionnaire to measure shared decision-making physician's perspective in oncology practice. *Clin Transl Oncol.* 2017 Nov;19(11):1312-1319.
65. Brehaut JC, O'Connor AM, Wood TJ, et al. Validation of a decision regret scale. *Med Decis Mak.* 2003;23:281–92.
66. Calderon C, Ferrando PJ, Lorenzo-Seva U, et al. Validity and reliability of the decision regret scale in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Pain Symptom Manage.* 2019;57:828–34.
67. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, 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;85:365–76.
68. Husson O, de Rooij BH, Kieffer J et al. The EORTC QLQ-C30 Summary score as prognostic factor for survival of patients with cancer in the “realworld”: Results from the population-based PROFILES registry. *The Oncologist* 2020;25:e722–e732.
69. Badia X, Muriel C, Gracia A et al. Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain [in Spanish]. *Med Clin* 2002;120:52–5.
70. Derogatis LR. BSI 18, Brief symptom inventory 18: administration, scoring and procedures manual. Incorporated: NCS Pearson; 2001.

71. Calderon C, Ferrando PJ, Lorenzo-Seva U, et al. Factor structure and measurement invariance of the Brief Symptom Inventory (BSI-18) in cancer patients. *Int J Clin Health Psychology* 2020;20:71–80.
72. Rammstedt B, John OP. Measuring personality in one minute or less: A 10-item short version of the Big Five Inventory in English and German. *J Res Pers* 2007;41:203–212.
73. Calderón C, Ferrando PJ, Lorenzo-Seva U, et al. Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS) in cancer patients: Psychometric properties and measurement invariance. *Psicothema* 2021;33:131–138.
74. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2009.
75. Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ, et al. Impact of patient factors on recurrence risk and time dependency of oxaliplatin benefit in patients with colon cancer: analysis from modern-era adjuvant studies in the adjuvant colon cancer end points (ACCENT) database. *J Clin Oncol.* 2016;34:843.
76. Hofheinz RD, Arnold D, Fokas E, et al. Impact of age on the efficacy of oxaliplatin in the preoperative chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy of rectal cancer: a post hoc analysis of the CAO/ARO/AIO-04 phase III trial. *Ann Oncol.* 2018 Aug 1;29(8):1793-1799.
77. Collins LM, Lanza ST. Latent class and latent transition analysis: With applications in the social, behavioral, and health sciences. 1st ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2010.
78. Hagenaars JA, McCutcheon AL. Applied latent class analysis. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.

79. Furlanetto J, Eiermann W, Marmé F et al. Higher rate of severe toxicities in obese patients receiving dose-dense (dd) chemotherapy according to unadjusted body surface area: Results of the prospectively randomized GAIN study. *Ann Oncol* 2016;27:2053–2059.
80. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Influence of body mass index on outcomes and treatment related toxicity in patients with colon carcinoma. *Cancer* 2003;98:484–495.
81. Cox-Martin E, Trahan LH, Cox MG, et al. Disease burden and pain in obese cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* 2017;25:1873–1879.
82. Hourdequin KC, Schpero WL, McKenna DR, et al. Toxic effect of chemotherapy dosing using actual body weight in obese versus normalweight patients: A systematic review and metaanalysis. *Ann Oncol* 2013;24:2952–2962.
83. Bouleftour W, Mery B, Chanal E, et al. Obesity and chemotherapy administration: between empiric and mathematic method review. *Acta Oncol* 2019;58:880–887.
84. Ding Y-Y, Yao P, Wu L, et al. Body mass index and persistent pain after breast cancer surgery: Findings from the women’s healthy eating and living study and a meta-analysis *Oncotarget* 2017;8:43332–43343.
85. Majchrzak M, Daroszewski C, Błasiak P, et al. Increased pain sensitivity in obese patients after lung cancer surgery. *Front Pharmacol* 2019; 10:626.
86. Speed-Andrews AE, Courneya KS. Effects of exercise on quality of life and prognosis in cancer survivors. *Curr Sports Med Rep* 2009;8:176–181.
87. Guercio BJ, Zhang S, Venook AP, et al. Body mass index and weight loss in metastatic colorectal cancer in CALGB (Alliance)/SWOG 80405. *JNCI Cancer Spectr* 2020;pkaa024.

88. Lee DW, Cho S, Shin A, et al. Body mass index and body weight change during adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: Results from the AVANT trial. *Sci Rep* 2020; 10:19467.
89. Gopal RRLKR, Fahmi EM, Lee SC, et al. Spirituality and mental adjustment as coping strategies among women with breast cancer. *Malaysian J Public Heal Med* 2014;14:1–9.
90. Schnoll RA, Harlow LL, Stolbach LL, et al. A structural model of the relationships among stage of disease, age, coping, and psychological adjustment in women with breast cancer. *Psycho-Oncology J Psychol Soc Behav Dimens Cancer* 1998;7:69–77.
91. Santos MCL, Horta BL, Amaral JJF, et al. Association between stress and breast cancer in women: a meta-analysis. *Cad Saude Publica* 2009;25:S453–63.
92. Ghanem I, Castelo B, Jimenez-Fonseca P, et al. Coping strategies and depressive symptoms in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(3):330-336.
93. Ozdemir D, Tas Arslan F. An investigation of the relationship between social support and coping with stress in women with breast cancer. *Psychooncology.* 2018;27(9):2214-2219.
94. Inoue S, Saeki T, Mantani T, et al. Factors related to patient's mental adjustment to breast cancer: patient characteristics and family functioning. *Support Care Cancer* 2003;11:178–84.
95. Eicher M, Ribí K, Senn-Dubey C, et al. Interprofessional, psycho-social intervention to facilitate resilience and reduce supportive care needs for patients with cancer: Results of a noncomparative, randomized phase II trial. *Psycho-oncology*, 2018;27:1833–9.

11. ANEXOS

11.1 Anexo 1. Clasificación de la AEMPS del estudio NEOcoping



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. DAVID RODRIGUEZ RUBÍ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **13 de abril de 2015**, por **D. DAVID RODRIGUEZ RUBÍ**, para la clasificación del estudio titulado "**Estudio NEOCOPING: afrontamiento, toma de decisión compartida y calidad de vida en pacientes con cáncer en estadio precoz tratados con quimioterapia adyuvante**", y cuyo promotor es "**Grupo de Cuidados Continuos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)**", se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Observacional No Posautorización**" (abreviado como No-EPA).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA) ⁽²⁾, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado en nuestro país y obtener su dictamen favorable.

El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y, en su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada Comunidad Autónoma.

CORREO ELECTRÓNICO

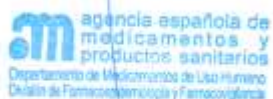
farmaceutico@aemps.es

C/ CAMPEZÓ, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽³⁾

Madrid, a 14 de abril de 2015

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

11.2 Anexo 2. Aprobación por el CEImPA, comité de referencia del estudio NEOcoping



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Comité de Ética de la Investigación del
Principado de Asturias
C/ Celestino Vilamián
33008 - Oviedo
Tfno: 985 10.79.27/985 10.80.28
e-mail: ceior_asturias@hca.es

Área Sumaria

Oviedo, 19 de Enero de 2015

El Comité Ética de la Investigación del Principado de Asturias ha evaluado el Estudio nº 10/15, titulado "NEOCOPING: AFRONTAMIENTO, TOMA DE DECISIÓN COMPARTIDA Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER EN ESTADIO PRECOZ TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE", versión 1.15 de 12 de enero 2015. Promotor Grupo de cuidados Continuos SEOM. Investigadores Principales Dra. Paula Fonseca Jiménez y Dr. David José Rodríguez Rubí, S. Oncología Médica del HUCA.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado estudio reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y, en consecuencia, emite su autorización.

Le recuerdo que deberá guardar la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este estudio.

Le saluda atentamente.

Fdo: Eduardo Arnáez Moral
Secretario del Comité Ético de Investigación
Clínica Regional del Principado de Asturias





SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Comité Ético de Investigación Clínica
Regional del Principado de Asturias
c/ Celestino Villamil s/n
33006 Oviedo
Tfno: 985107927
Fax: 985106711
e-mail: CEICR_Asturias@hca.es

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente (Real Decreto 223/ 2004) para que la decisión del citado CEIC sea válida.

Que el CEIC DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLINICA REGIONAL DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y que su composición es la siguiente:

Presidente:

Dr. Carlos Gómez Alonso (Medicina Interna, HUCA)

Secretario:

Dr. Eduardo Arnáez Moral (Farmacia, HUCA)

Vicepresidenta:

Dña. Bárbara Pérez Álvarez (Licenciada en Derecho)

Vocales:

Dra. Beatriz Díaz Molina (Especialista Cardiología del HUCA)

Dr. Mauricio Telenti Asensio (Especialista Microbiología y Bacteriología HUCA)

Dr. Salvador Tranche Iparraguirre (Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, C. Salud el Cristo)

Dr. Emilio Esteban González (Especialista en Oncología Médica, HUCA)

Dña. M. José Bernardo Rodríguez (AT S. de Cardiología, HUCA)

Dr. Mario Margolles Martins (Especialista en Epidemiología y Salud Pública, Consejería Sanidad y S. Sociales)

Dra. Gloria Manso Rodríguez (Especialista en Farmacología Clínica de la Facultad de Medicina de Oviedo)

Dr. Celso Iglesias García (Especialista en Psiquiatría, Hospital Valle del Nalón)

Dr. Daniel Núñez Batalla (Especialista en Traumatología y Ortopedia, HUCA)

Dr. Francisco Vizoso Piñeiro (Especialista en Cirugía General, Hospital de Jove)

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor.

Oviedo a 19 de Enero de 2015

Eduardo Arnáez Moral

Secretario del Comité Ético de Investigación
Clínica Regional del Principado de Asturias



11.3 Anexo 3. Hoja de información al paciente y consentimiento informado del estudio NEOcoping

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título: Estudio NEOCOPING: afrontamiento, toma de decisión compartida y calidad de vida en pacientes con cáncer en estadio precoz tratados con quimioterapia.

Promotor: Grupo de Cuidados Continuos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

En el Servicio de Oncología Médica del centro..... se está realizando un estudio en el que se le invita a participar después de que haya leído la información que se le facilita en estas páginas, y haya consultado y aclarado todas las dudas. Pregunte a su médico cualquier cuestión, y solicítele cualquier aclaración que considere necesaria, para que pueda decidir de forma libre y con la información necesaria, si quiere o no participar en este estudio.

Pacientes participantes en el estudio

Se prevé una participación de unos 1000 pacientes.

Procedimientos del estudio

Recogida de datos de pacientes con un cáncer en estadio precoz, sin metástasis, que reciben quimioterapia tras una cirugía curativa. Se evaluarán las estrategias de afrontamiento de la enfermedad, la toma de decisión compartida entre paciente y médico y la calidad de vida de los pacientes al inicio y al finalizar el tratamiento. Además, se correlacionarán con datos psicosociales y clínicos.

Beneficios y riesgos de la participación en el estudio

Usted será tratado según la práctica clínica habitual de su médico. No existen beneficios específicos relacionados con su participación, ni tampoco tendrá un riesgo adicional diferente al que de por sí tiene su enfermedad. El beneficio del estudio proviene de la obtención de datos que completarán el conocimiento de su enfermedad. Este hecho podrá ser usado por la comunidad científica y médica, para establecer nuevas investigaciones, nuevas formas de abordaje psicosocial y de comunicación, que redundará, finalmente, en una mejora asistencial de los pacientes y en la ayuda para afrontar la enfermedad.

Carácter voluntario de la participación

Si decide participar en este estudio se le pedirá que firme un formulario de consentimiento escrito. Si después de pensarlo, decide no participar en el estudio, o una vez que está participando posteriormente cambia de idea, por favor, informe a su médico. Es usted quien tiene que decidir libremente si participar o no, y su médico no tomará partido respecto a su decisión, ni la juzgará. Si elige abandonar el estudio después de decidir su participación (incluida la posibilidad de que sus datos se destruyan y no resulten analizados), no tendrá que explicar los motivos que le han llevado a tomar esa decisión, y se le ofrecerá el tratamiento que su médico piense que se adecua mejor y la misma calidad asistencial.

Su participación, por tanto, es de carácter voluntario y si decide retirarse del estudio no se alterará su relación con los médicos, ni se producirá ningún perjuicio en su seguimiento clínico ni en su tratamiento. También el promotor podrá terminar el estudio, durante el desarrollo de este.

Confidencialidad de los datos personales

Toda la información relativa al paciente será tratada de forma estrictamente confidencial. El paciente sólo será identificado por un número. El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este ensayo se rige por la Ley Orgánica 15/1999. De acuerdo con lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer el derecho de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. La información obtenida de este estudio no podrá ser revelada a ninguna persona sin su consentimiento por escrito, excepto a su médico o sus colaboradores, al promotor del estudio o sus representantes, a los coordinadores, a los Comités Éticos de Investigación Clínica de los hospitales donde se esté realizando el estudio y, en el caso de que se requiera, a las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas.

Los expertos autorizados del promotor podrán supervisar la realización del estudio a través de la denominada monitorización o auditoria, para que puedan confirmar que la información recogida durante el estudio es exacta. Estos expertos, así como los miembros de las autoridades, tienen el derecho de inspeccionar los datos médicos originales (historia médica, datos de laboratorio, etc.) del paciente. Pero siempre se mantendrá la confidencialidad de los datos según la legislación vigente.

En la práctica, la transmisión de la información se hará de forma que no permita identificar al paciente. El médico y sus colaboradores en el estudio transmitirán la información a través de un CRD electrónico al servidor dispuesto para tal fin.

Los resultados obtenidos en este estudio se usarán para presentaciones o publicaciones científicas. En el caso de que los resultados de este estudio se publicasen, el nombre del paciente no será nunca mencionado. En dichas publicaciones o presentaciones se mantendrá la confidencialidad de los datos, de acuerdo con la Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999, de 13 de diciembre.

Debe saber que este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético y que se realizará cumpliendo la legislación europea y española vigente para este tipo de estudios.

Persona de contacto

Durante todo el estudio podrá formular cualquier pregunta que tenga. Si surge algún problema o más preguntas sobre el estudio, póngase en contacto con la persona indicada a continuación:

Nombre:
Dirección:
Teléfono:

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: Estudio NEOCOPING: afrontamiento, toma de decisión compartida y calidad de vida en pacientes con cáncer en estadio precoz tratados con quimioterapia

Promotor: Grupo de Cuidados Continuos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Yo,..... (nombre y apellidos del paciente)

He recibido la información contenida en la hoja de información al paciente sobre el estudio titulado: "Estudio NEOCOPING: afrontamiento, toma de decisión compartida y calidad de vida en pacientes con cáncer en estadio precoz tratados con quimioterapia".

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el doctor

Comprendo que mi decisión sobre la participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Entiendo que, al acceder a participar en este estudio, consiento en la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de mis datos personales, con respeto del anonimato para fines de atención sanitaria y/o investigación médica.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Recibiré una copia firmada de la hoja de información y del consentimiento informado.

Nombre y apellidos del paciente (en mayúsculas)

.....

Firma del paciente:

Fecha ____/____/____

Nombre y apellidos del investigador (en mayúsculas)

.....

Firma del investigador:

Fecha ____/____/____

11.4 Anexo 4. Listado de centros e investigadores principales del estudio NEOcoping

1. CCAA PAÍS VASCO: Hospital Galdakao-Asunsolo, Galdakao. Dra. Montserrat Mangas
2. CCAA ASTURIAS: Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo. Dra. Paula Jiménez-Fonseca
3. CCAA CANTABRIA: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. Dra. Eva Martínez de Castro
4. CCAA CASTILLA LEON: Hospital General de Segovia, Segovia. Dra. María Cornide Santos
5. CCAA CASTILLA LA MANCHA: Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca. Dra. María del Mar Muñoz
6. CCAA MADRID: Hospital Universitario La Paz, Madrid. Dra. Beatriz Castelo
7. CCAA MADRID: Hospital Universitario La Princesa, Madrid. Dra. Olga Donnay
8. CCAA MADRID: Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. Dr. Carlos Jara
9. CCAA MADRID: Hospital Universitario Sureste, Arganda del Rey, Madrid. Dr. Rafael Carrión
10. CCAA CATALUÑA: Hospital Universitari Santa Creu i San Pau, Barcelona. Dra. Margarita Majem
11. CCAA MURCIA: Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia. Dr. Alberto Carmona -Bayonas
12. CCAA ANDALUCÍA: Hospital Quirónsalud de Sevilla. Dra. Carmen Beato
13. CCAA BALEARES: Hospital Universitario Son Espases. Dra. Margarita Mut
14. CCAA CANARIAS: Hospital Universitario Insular de Gran Canarias, Las Palmas. Dr. Avinash Ramchandani
15. CCAA CANARIAS: Hospital Universitario de Canarias, Tenerife. Dra. Raquel Hernández

11.5 Anexo 5. Trabajos publicados o aceptados

Artículo 1.

Gómez, D.; Calderón, C.; Carmona-Bayonas, A.; Cacho-Lavin, D.; Muñoz, M.M.; Martínez-Cabañes, R.; Jiménez-Fonseca, P. (2020). Impact of adjuvant therapy toxicity on quality of life and emotional symptoms in patients with colon cancer: a latent class analysis. *Clinical Translational Oncology*, 23 (3): 657-662. *Clinical and Translational Oncology*. JCR, IF: 2,392, SJR: 0,819, Q2 *Oncology*, Q2 *Medicine (miscellaneous)*, Q3 *Cancer Research*.

<https://doi.org/10.1007/s12094-020-02454-z>

Artículo 2.

Gómez, D.; Jiménez-Fonseca, P.; Manzano-Fernández, A.; Cruz-Castellanos, P.; Valero-Arbizu, M.; Martínez-Cabañes, R.; Lorente-Estellés, D.; Ferreira, E.; Del-Rio, J.; García-García, T.; Carmona-Bayonas, A.; Calderon, C. (2021). Impact of obesity on quality of life, psychological distress, and coping on patients with colon cancer. *The Oncologist*. IF: 5,024 SJR: 2,613, Q1 *Oncology*. Q1 *Cancer Research*, Q1 *Medicine (Miscellaneous)*.

<https://doi.org/10.1002/onco.13687>

Artículo 3.

Calderon, C., **Gómez, D.**, Carmona-Bayonas, A., Hernández, R., Ghanem, I., Gil-Raga, M., Ostios-García, L., García-Carrasco, M., López de Ceballos, M.H., Ferreira, E., Jiménez-Fonseca, P. (2021). Social support, coping strategies and sociodemographic factors in women with breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*. JCR, IF: 2,392, SJR: 0,819, Q2 *Oncology*, Q2 *Medicine (miscellaneous)*, Q3 *Cancer Research*.

Aceptado.



Impact of adjuvant therapy toxicity on quality of life and emotional symptoms in patients with colon cancer: a latent class analysis

D. Gomez¹ · C. Calderón² · A. Carmona-Bayonas³ · D. Cacho Lavin⁴ · M. M. Muñoz⁵ · R. Martínez Cabañez⁶ · P. Jimenez-Fonseca¹

Received: 19 May 2020 / Accepted: 6 July 2020
© Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2020

Abstract

Objective To identify distinct trajectories of toxicity in colorectal cancer (CRC) patients after adjuvant chemotherapy and its impact on quality of life (QoL) and psychological symptoms.

Methods A prospective, multicenter study was conducted in 157 patients. A latent class analysis defined the unobserved latent constructs that can be predicted as symptom clusters, considering the intensity of four types of adverse events (AEs). Patients completed EORTC-QLQ-C30, BSI-18, PDRQ-9, and DRS scales.

Results Ninety-six percent had some degree of toxicity, with grades 3–4 being the most common: neurotoxicity (7.2%), hematological (13.1%), digestive (5.2%), and skin toxicity (1.4%). Three distinct latent classes were identified (high [72.5%], mild [16.9%], and low [10.6%] toxicity). Patients with high toxicity had the worst QoL scores and moderately high somatization and psychological distress scores.

Conclusions Adjuvant chemotherapy for CRC was associated with frequent toxicity that negatively impacted QoL and psychological wellbeing.

Keywords Adjuvant treatment · Cancer · Latent class analysis · Oxaliplatin · Toxicity · Trajectory analysis

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the most common cancer in Spain [1]. Twenty percent are diagnosed in stage II and 40% in stage III with a 5-year disease-free survival (DFS) of 15–50% with surgery alone [2, 3].

In stage III and II colon cancer, the relative risk reduction of overall mortality with adjuvant 5-FU-based chemotherapy is estimated at 34 and 14%, respectively, based on the intergroup meta-analysis [4]. With 5FU, severe toxicity (grade 3–4) occurs in up to 30–40% with < 1% incidence of neuropathy. The addition of oxaliplatin yields an incremental benefit in 5-year DFS (HR 0.78; range 0.65–0.93) and OS (HR 0.80; range 0.65–0.97) in stage III [5] and increases toxicity grades 3–4 up to 55%, with 78% of neuropathy (11% grade 3–4) [6]. In some cases, the severity of adverse events (AEs) can compromise the administration of the adjuvancy and have a deleterious effect on OS [7].

Previous research has used traditional methods to examine chemotherapy toxicity based on the frequency of each side effect [4–7]. Our latent class analysis (LCA) approach used a minimum square model to identify groups or discreet

✉ P. Jimenez-Fonseca
palucaji@hotmail.com

¹ Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Central de Asturias, ISPA, University of Pais Vasco, Pais Vasco, Avenida Roma sn, 33011 Oviedo, Spain

² Department of Clinical Psychology and Psychobiology, Faculty of Psychology, University of Barcelona, University of Pais Vasco, Pais Vasco, Barcelona, Spain

³ Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Morales Meseguer, UMU, IMI, Murcia, Spain

⁴ Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain

⁵ Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Virgen de La Luz, Cuenca, Spain

⁶ Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain

classes of patients with similar toxicity profiles. Recognizing groups of toxicity can help to investigate a common pharmacogenomic foundation and to study clinical and psychological repercussions.

This study sought to identify patient groups with different intensity of adjuvant chemotherapy-induced toxicity by means of a latent class analysis (LCA), and analyze differences in quality of life, emotional health, patient-oncologist relationship, and regret regarding cytotoxic treatment.

The hypothesis was that the group of patients with higher grade toxicity will exhibit worse quality of life and psychological symptoms.

Methods

Study design and participants

This is an observational, prospective, consecutive study conducted in twelve Spanish departments of medical oncology (annexed Table 1). Eligibility criteria include individuals aged > 18 years with a resected, high-risk, stage II and III CRC treated with fluoropyrimidine and oxaliplatin adjuvant chemotherapy (CAPOX or FOLFOX) according to the standard 6-month regimen. High-risk stage II was defined as the presence of at least one of the following: pT4, grade 3; perforation; vascular, lymphatic, or perineural invasion, and < 12 lymph nodes examined. Subjects who had received neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy, only fluoropyrimidine, and anyone with a condition that might compromise their participation were excluded.

The study was approved by a multicenter Research Ethics Committee of all participating Autonomous Communities and hospitals and was classified by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) (Identification code: ES14042015). All participants signed informed consent before inclusion. Follow-up continued for up to 1 month after completing adjuvant treatment.

Measures

Sociodemographic and clinical variables (Table 1) were obtained from the patient and clinical histories prior to commencing adjuvant treatment and were recorded on the study website, www.neocoping.es.

Participants completed the following questionnaires within 14 days after the last cycle of adjuvant chemotherapy:

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ-C30) consisting of 30 items divided into four blocks 'Functioning Scale', 'Symptom Scale', 'Health Status Scale', and 'General Quality of Life' [8].

Brief Symptom Inventory (BSI-18) that rates emotional adjustment and psychological distress and consists of 18 items encompassing three dimensions (somatization, depression, and anxiety) [9].

Patient-Doctor Relationship Questionnaire (PDRQ-9) is a 9-item scale that assesses patients' perception of their relationship with the oncologist [10].

Decision Regret Scale (DRS) comprises five items with which to appraise the degree of regret with respect to the decision to undergo adjuvant chemotherapy [11, 12].

Table 1 Description of the total cohort, consisting of three classes of colon cancer patients

Variables	Total sample (<i>n</i> = 157) <i>N</i> (%)	Class 1 (<i>n</i> = 115) <i>N</i> (%)	Class 2 (<i>n</i> = 26) <i>N</i> (%)	Class 3 (<i>n</i> = 16) <i>N</i> (%)	<i>p</i> value
Age (mean, SD)	60.7	61.1	58.7	61.5	0.590
> 70 years	33 (21)	26 (22.6)	4 (15.4)	3 (18.8)	0.697
Gender (men)	90 (57.3)	62 (53.9)	18 (69.2)	10 (62.5)	0.328
Marital status (married or partnered)	127 (80.9)	94 (81.7)	20 (76.9)	13 (81.3)	0.852
Education (primary)	90 (57.3)	66 (57.4)	14 (53.8)	10 (62.5)	0.859
Work (retired)	104 (66.2)	73 (63.5)	19 (73.1)	12 (75.0)	0.476
Cancer					
Stage II	34 (21.7)	28 (24.3)	4 (15.4)	2 (12.5)	0.390
Stage III	123 (78.3)	87 (75.7)	22 (84.6)	14 (87.5)	
Chemotherapy ^a *	152 (96.8)	111 (96.5)	26 (100)	15 (93.8)	0.503
Chemo- and radiotherapy	5 (3.2)	4 (3.5)	0 (0)	1 (6.3)	

SD standard deviation

*^aChemotherapy: fluoropyrimidine and oxaliplatin

Toxicity was classified according to Common Terminology Criteria for AEs (CTCAE) v4.0. Four types of AEs were collected: digestive (emesis and diarrhea), hematological (anemia, neutropenia, and thrombopenia), skin (any kind of skin disorder unrelated to another disease or to the cancer), and neurotoxicity (peripheral sensory neuropathy). The maximum toxicity developed through until the end of adjuvancy was recorded for each.

Statistical analysis

The estimated sample size was 148 patients (95% confidence level, 8% margin of error) for an annual incidence of some 11,500 cases with stage II–III colon cancer. Data from the primary study were abstracted into a data file for analysis. LCA, a multivariate modeling technique, was of patients based on toxicity associated with adjuvant chemotherapy [13, 14]. Mplus 7 was used to determine the most suitable model from a set of between 1 and 3 classes [8]. The criteria for selecting the best model included the Lo–Mendell–Rubin (LMR) likelihood ratio test; Bayes information criteria (BIC) to examine goodness of fit; and entropy, which yields a classification measurement (with one indicating a perfect classification). Neurological, hematological, digestive, and skin AEs were included, considering that the symptoms were present if they were rated \geq grade 1. After determining the status of belonging to a class, an analysis of variance (ANOVA) was conducted to compare differences of continuous variables and the Chi-squared test to verify differences in the proportions. Significance was set at $p < 0.05$. The SPSS software (IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY: IBM Corp) was used for statistical analyses.

Results

Patient characteristics

Between December 2017 and 2019, 401 patients were recruited. For having received monotherapy with fluoropyrimidine, 119 were excluded; 48 for conditions the oncologist believed might compromise participation, and 77 for not

having completed the questionnaires at the end of adjuvant treatment. A total of 157 subjects were included.

Table 1 displays the baseline characteristics. The mean age was 60.7 years; 21% were > 70 years, and 57.3% were male. Most only had a primary level education (57.3%) and were retired (66.2%). Tumor stage was III in 78.3% and II, in 21.7%. No significant differences were detected in demographic or clinical variables.

The chemotherapy schedule used was CAPOX in 113 (72%) and FOLFOX in the remainder. A median of six oxaliplatin, eight capecitabine, and ten 5-FU cycles were administered. Half (50%) discontinued therapy prior to completing 6 months. The reasons for withdrawal were: toxicity (84%), intercurrent complications (4%), early recurrence (7%), and patient's choice (5%). The dosage had to be adjusted or a cycle delayed in 83% of the sample.

Almost all (96%) had grade 1–4 toxicity, the most common being: neurological (84.7%), digestive (77.1%), hematological (71.3%), and skin (67.5%) toxicity. The most frequent grade 3–4 AEs were: neurological (7.2%), digestive (5.2%), hematological (13.1%), and skin (1.4%) toxicity. The hospitalization was $< 2\%$ and there was a single toxicity-induced fatality (sepsis and enteritis).

Latent class analysis

Four latent class models were estimated, with indices presented in Table 2. Overall, the 3-class model provided the best fit based on statistical indices, was the most parsimonious (as indicated by the Akaike Information Criterion and BIC), and also the most meaningful conceptually. A high entropy value of 0.902 also indicated that the three classes were well separated.

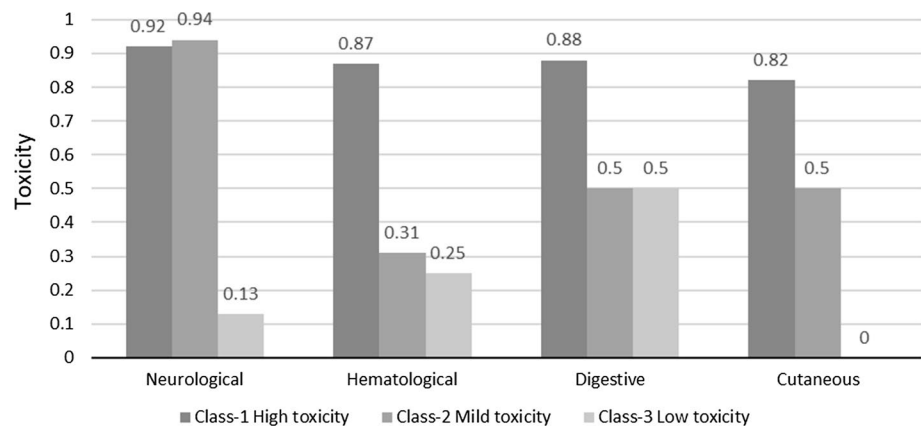
Approximately 72.5% of the sample were in class 1, 16.9% in class 2, and 10.6% in class 3 (Fig. 1). These toxicity classes were defined as per the following criteria:

1. Class 1 (high) had the highest mean scores in neurotoxicity (0.92), hematological (0.87), digestive (0.88), and skin toxicity (0.82).

Table 2 Latent class analysis model indices

Test of fit	2 classes	3 classes	4 classes	5 classes
Akaike Information Criterion	789.666	788.911	795.394	805.451
Bayesian Information Criterion (BIC)	823.284	840.867	865.688	894.082
Sample size adjusted BIC	788.465	787.055	792.884	802.286
Entropy	0.729	0.902	0.739	0.900
Lo–Mendell–Rubin likelihood test	– 421.299	– 383.833	– 377.291	– 374.697
Log likelihood value	72.541	12.348	5.022	1.880

Fig. 1 Three latent classes of toxicity



- Class 2 (mild) had the highest mean score in neurotoxicity (0.96), and intermediate scores in hematological (0.31), digestive (0.46), and skin toxicity (0.46).
- Class 3 (low) had the lowest mean score in neurotoxicity (0.13), hematological (0.25), digestive (0.50), and skin toxicity (0.00).

Treatment withdrawal was 57.7% ($n=65$), 37% ($n=9$), and 30.4% ($n=5$) in class 1, 2, and 3, respectively, with significant differences between them ($\chi^2=7.240$, $p=0.027$). There were no differences with respect to admissions due to toxicity ($\chi^2=1.136$, $p=0.567$).

Comparison of the three classes on quality of life, emotional symptoms, patient–physician relationship, and decision regret

In terms of the EORTC-QLQ-C30 scale, class 1 patients displayed clinically significant scores on physical function ($p=0.009$), role function ($p=0.002$), fatigue symptoms ($p=0.015$), functional scales ($p=0.045$), and global health status ($p=0.001$) (Table 3). The BSI-18 scale revealed that class 1 was associated with moderately high somatization ($p=0.006$) and psychological distress scores ($p=0.032$) (Table 3). PDRQ9 and DRS scores did not differ between patients in the three classes.

Discussion

This work established three groups of CRC stage II–III patients with varying grades of toxicity upon finishing adjuvant chemotherapy. Two thirds of the sample (class 1) presented more than 80% of the four types of toxicities evaluated. Close to 17% (class 2) had a high incidence of neuropathy and moderate incidence of skin, digestive, and

hematological toxicity, while 10.6% (class 3) exhibited scant toxicity, except for digestive which was moderate.

Phase III clinical trials that associated oxaliplatin with fluoropyrimidine (MOSAIC, NSABP-C7, and NO16968) did not include quality of life analyses [5–7]. However, they did find decreased OS associated with toxicity, particularly among seniors (> 70 years) and unfit individuals of any age [7, 15]. In our series, participants with higher grade toxicity upon finishing adjuvancy presented more somatic symptoms and greater psychological distress. In an earlier study, our group found that patients with CRC and breast cancer suffered greater stress, more psychological and physical effects, and had poorer coping strategies at the end of adjuvant treatment than they did at the beginning [16].

LCA could be used to examine underlying genetic or biological factors associated with a profile of side effects, a latent class, which, would otherwise be difficult to study given that each toxicity is uncommon, heterogenous, and often erratic.

The greatest limitation is that toxicity was only recorded upon conclusion of adjuvancy; hence, the mediational role of other variables and variability over time cannot be ascertained. Another limitation is that the questionnaires were filled in by the patients themselves. This might hinder an accurate reflection of their physical and mental state, and how they perceived their relationship with the oncologist, a response bias (social desirability, inaccurate memory, *difficulty in understanding the questionnaire*, etc.). Only 39% of the patients selected at the initiation of adjuvancy completed the questionnaires upon finishing treatment. So as to decrease losses as much as possible, an active effort was put into obtaining questionnaires from patients who withdrew from adjuvancy for any reason.

In conclusion, despite increasing DFS and OS, adjuvant chemotherapy for CRC, fluoropyrimidine and oxaliplatin,

Table 3 Psychosocial characteristics of three latent classes of toxicity

	Class 1 (n = 115)		Class 2 (n = 26)		Class 3 (n = 16)		F	p
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
QoL scale (EORTC-QLQ-C30)								
Physical function	81.0	20.2	93.6	9.5	87.0	17.1	4.899	0.009
Role function	69.4	29.5	89.3	14.3	54.4	26.4	6.747	0.002
Cognitive function	80.3	23.0	86.6	15.2	88.5	24.8	–	–
Emotional function	75.7	23.9	83.5	18.3	74.4	31.6	–	–
Social Function	75.2	28.3	80.0	22.2	78.1	23.3	–	–
Fatigue symptoms	37.2	27.6	21.7	14.8	25.0	31.8	4.329	0.015
Pain symptoms	19.6	25.1	10.0	15.9	14.5	30.3	–	–
Nausea/vomiting symptoms	12.8	23.2	8.3	14.7	10.4	17.0	–	–
Dyspnea	5.0	15.7	4.0	11.0	10.4	29.1	–	–
Insomnia	33.0	34.7	21.3	27.0	25.0	33.3	–	–
Appetite loss	24.7	33.3	9.3	15.2	16.6	29.8	–	–
Constipation	26.9	34.9	25.0	35.7	18.7	32.1	–	–
Diarrhea	20.6	30.0	11.1	23.3	8.3	19.2	–	–
Financial difficulties	14.9	30.5	13.3	27.2	20.8	36.2	–	–
Functional scales	74.7	20.8	85.2	10.7	81.2	23.6	3.164	0.045
Symptom scales	23.3	20.5	13.5	10.8	16.6	24.2	–	–
Global Health Status	66.7	24.0	84.9	12.5	77.6	14.8	6.909	0.001
Brief Symptom Inventory (BSI-18)								
Somatization	66.2	6.6	63.8	4.8	61.0	8.3	5.343	0.006
Depression	61.2	6.2	60.4	4.2	59.5	7.3	–	–
Anxiety	61.2	7.2	59.6	6.2	60.1	8.2	–	–
Psychological distress	65.9	6.2	63.7	4.9	62.2	7.6	6.524	0.032
Patient–physician (PDRQ9)	92.2	14.9	95.0	8.8	95.4	12.3	–	–
Decision regret (DRS)	10.0	15.5	8.4	14.9	14.3	23.8	–	–

The critical value for Fisher–Snedecor’s level of statistical significance was 5%

EORTC-QLQ-C30 European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; *BSI-18* Brief Symptom Inventory 18; *PDRQ9* Patient–Doctor Relationship Questionnaire 9; *DRS* Decision Regret Scale

is often associated with digestive, hematological, skin, and neurological toxicity causing up to 50% of the withdrawals in our series and negatively affecting quality of life and psychological wellbeing.

Acknowledgements We thank Priscilla Chase Duran for editing the manuscript; Natalia Cateriano, Miguel Vaquero, and IRICOM S.A. for supporting the registry website

Funding This study was supported by the FSEOM-Onvida for Projects on Long Survivors and Quality of Life. SEOM (Spanish Society of Medical Oncology) 2015.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest All authors declare that they have no conflict of interest. This is an academic study.

Ethical approval This study was performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki and its later amendments. It is an observational, non-interventional trial.

Informed consent Signed informed consent was obtained from all patients.

Annexed Table: Participating centers

1. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife
2. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo
3. Hospital Universitario La Paz, Madrid
4. Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia
5. Hospital Universitario Fundación Alcorcon, Madrid
6. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander
7. Hospital Universitario Virgen de La Luz, Cuenca

8. Grupo Hospitalario Quirón, Sevilla
9. Hospital Universitario Son Espases, Mallorca
10. Hospital Universitario Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
11. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas
12. Hospital Universitario La Princesa, Madrid

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.
2. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, Fritz AG, Greene FL. *AJCC cancer staging manual.* New York: Springer; 2010.
3. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, Gonen M, Shia J, Chou J, et al. Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol.* 2008;26:380–5.
4. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol.* 2004;22:1797–806.
5. André T, Boni C, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3109–16.
6. Haller DG, Taberero J, Maroun J, De Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:1465–71.
7. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011;29:3768.
8. 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;85:365–76.
9. Derogatis LR. BSI 18, Brief symptom inventory 18: administration, scoring and procedures manual. Incorporated: NCS Pearson; 2001.
10. Van der Feltz-Cornelis CM, Van Oppen P, Van Marwijk HWJ, De Beurs E, Van Dyck R. A patient-doctor relationship questionnaire (PDRQ-9) in primary care: development and psychometric evaluation. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004;26:115–20.
11. Brehaut JC, O'Connor AM, Wood TJ, Hack TF, Siminoff L, Gordon E, et al. Validation of a decision regret scale. *Med Decis Mak.* 2003;23:281–92.
12. Calderon C, Ferrando PJ, Lorenzo-Seva U, Higuera O, y Cajal TR, Rogado J, et al. Validity and reliability of the decision regret scale in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Pain Symptom Manage.* 2019;57:828–34.
13. Collins LM, Lanza ST. *Latent class and latent transition analysis: With applications in the social, behavioral, and health sciences.* 1st ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2010.
14. Hagenars JA, McCutcheon AL. *Applied latent class analysis.* Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
15. Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ, André T, De Gramont A, Schmoll H-J, et al. Impact of patient factors on recurrence risk and time dependency of oxaliplatin benefit in patients with colon cancer: analysis from modern-era adjuvant studies in the adjuvant colon cancer end points (ACCENT) database. *J Clin Oncol.* 2016;34:843.
16. García-García T, Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Jara C, Beato C, Castelo B, et al. Biopsychosocial and clinical characteristics in patients with resected breast and colon cancer at the beginning and end of adjuvant treatment. *BMC Cancer.* 2019;19:1143.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Impact of Obesity on Quality of Life, Psychological Distress, and Coping on Patients with Colon Cancer

DAVID GOMEZ ^a, PAULA JIMENEZ-FONSECA ^a, ARÁNZAZU MANZANO FERNÁNDEZ ^b, PATRICIA CRUZ CASTELLANOS ^c, MARIA VALERO ARBIZU,^d RUTH MARTÍNEZ CABAÑES,^e DAVID LORENTE ESTELLÉS ^f, ESTRELLA FERREIRA,^g JORGE DEL RIO ^a, TERESA GARCÍA GARCÍA ^h, ALBERTO CARMONA-BAYONAS ⁱ, CATERINA CALDERON ^j

^aDepartment of Medical Oncology, Hospital Universitario Central de Asturias, ISPA, Oviedo, University of País Vasco, País Vasco, Spain;

^bDepartment of Medical Oncology, Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, Madrid, Spain; ^cDepartment of Medical Oncology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; ^dDepartment of Medical Oncology, Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón, Sevilla, Spain; ^eDepartment of Medical Oncology, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain; ^fDepartment of Medical Oncology, Hospital Provincial de Castellón, Castellón, Spain; ^gDepartment of Clinical Psychology and Psychobiology, Faculty of Psychology, University of Barcelona, Barcelona; ^hDepartment of Medical Oncology, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Spain; ⁱDepartment of Medical Oncology, Hospital Universitario Morales Meseguer, University of Murcia, IMIB, Murcia, Spain; ^jDepartment of Clinical Psychology and Psychobiology, Faculty of Psychology, University of Barcelona, Barcelona, University of País Vasco, País Vasco, Spain

Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.

Key Words. Body mass index • Cancer • Chemotherapy • Obese • Quality of life • Recurrence

ABSTRACT

Background. Despite the causal relationship between obesity and colon cancer being firmly established, the effect of obesity on the course of cancer calls for further elucidation. The objective was to assess differences in clinical-pathological and psychosocial variables between obese and nonobese individuals with colon cancer.

Materials and Methods. This was a prospective, multicentric, observational study conducted from 2015–2018. The sample comprised patients with stage II–III, resected colon cancer about to initiate adjuvant chemotherapy with fluoropyrimidine in monotherapy or associated with oxaliplatin and grouped into nonobese (body mass index <30 kg/m²) or obese (≥30 kg/m²). Subjects completed questionnaires appraising quality of life (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core questionnaire), coping (Mini-Mental Adjustment to Cancer), psychological distress (Brief Symptom Inventory 18), perceived social support (Multidimensional Scale of Perceived Social Support), personality (Big Five Inventory 10), and pain (Brief Pain Inventory). Toxicity, chemotherapy

compliance, 12-month recurrence, and mortality rate data were recorded.

Results. Seventy-nine of the 402 individuals recruited (19.7%) were obese. Obese subjects exhibited more comorbidities (≥2 comorbidities, 46.8% vs. 30.3%, $p = .001$) and expressed feeling slightly more postoperative pain (small size-effect). There was more depression, greater helplessness, less perceived social support from friends, and greater extraversion among the obese versus nonobese subjects (all $p < .04$). The nonobese group treated with fluoropyrimidine and oxaliplatin suffered more grade 3–4 hematological toxicity ($p = .035$), whereas the obese had higher rates of treatment withdrawal (17.7% vs. 7.7%, $p = .033$) and more recurrences (10.1% vs. 3.7%, $p = .025$). No differences in sociodemographic, quality of life, or 12-month survival variables were detected.

Conclusion. Obesity appears to affect how people confront cancer, as well as their tolerance to oncological treatment and relapse. *The Oncologist* 2021;25:1–9

Implications for Practice: Obesity is a causal factor and affects prognosis in colorectal cancer. Obese patients displayed more comorbidities, more pain after cancer surgery, worse coping, and more depression and perceived less social support than nonobese patients. Severe hematological toxicity was more frequent among nonobese patients, whereas rates of withdrawal from adjuvant chemotherapy were higher in the obese cohort, and during follow-up, obese patients presented greater 12-month recurrence rates.

Correspondence: David Gomez, M.D., Department of Medical Oncology. Hospital Universitario Central of Asturias, ISPA, 33011 Oviedo, Universidad del País Vasco, País Vasco, Spain. Telephone: 34 985106121. e-mail: gomelio009@hotmail.com Received October 22, 2020; accepted for publication January 12, 2021. <http://dx.doi.org/10.1002/onco.13687>

No part of this article may be reproduced, stored, or transmitted in any form or for any means without the prior permission in writing from the copyright holder. For information on purchasing reprints contact commercialreprints@wiley.com. For permission information contact permissions@wiley.com.

With the growing and maintained increase of obesity and the cancers associated with it, including colorectal cancer, the approach to these more fragile cases that have a worse prognosis must be adapted to improve outcomes.

INTRODUCTION

Obesity has been recognized as one of the leading health challenges worldwide and is associated with an increased risk of cancer [1]. It is estimated that 20% of all tumors can be attributed to obesity and that obesity accounts for 14% of all cancer deaths in men and 20% among women [2, 3]. Obesity is present in 6%–19% of all oncology patients who receive chemotherapy [4]. Some authors believe that excess weight is a poor prognostic factor for certain types of tumors, such as colon, prostate, or breast [5–7]. Brown and Meyerhardt concluded that obesity entails a worse prognosis, specifically in cancers of the gastrointestinal tract [8].

There is a causal relation between excessive adiposity and the risk of developing cancer [9]. Obesity, defined as a body mass index (BMI) of ≥ 30.0 kg/m², negatively affects cancer progression, mortality, and survival [3, 10, 11]. Likewise, an increment in the risk of recurrence has been reported for every 5 kg/m² in BMI in male patients with colon cancer (1.36, 95% confidence interval [CI], 1.50–3.31) [6] and in female sufferers of breast cancer (1.12, 95% CI, 1.08–1.16) [10].

An elevated BMI can affect treatment selection, surgery, choice of chemotherapy dosage, and patient inclusion in clinical trials [3, 12]. Thus, it can negatively impact surgical outcomes, with greater morbidity due to increased risk of infection and delayed healing, as well as hindering optimal lymphadenectomy, with the risk of inadequate staging and cancer treatment [1, 13]. Dose-capped chemotherapy is generally prescribed (capped at body surface area of 2 m²), for fear of excess toxicity, with the consequent risk of treatment being less effective [13, 14].

Cancer survivors, with or without obesity, are at greater risk for developing a second neoplasm, as well as cardiovascular problems, diabetes, and other complications [15, 16]. Patients with cancer are often sedentary and suffer cardiovascular disease, which can contribute to weight gain or undermine weight control [17, 18]. Furthermore, hormone therapy and corticosteroid use to prevent chemotherapy-related toxicity and control symptoms can lead to weight gain in individuals with cancer [6].

Obesity has been linked to a proinflammatory state that causes nociceptive hypersensitivity with a heightened perception of pain [19, 20] and psychological distress [21, 22]. Belcher et al. have correlated a higher BMI, lower level of education, greater neuroticism, and less social support with self-controlled behavior and greater anguish [22]. Obesity has been associated with increased depression that fosters weight gain [23].

In light of the above, it appears that obese individuals constitute a vulnerable group that might benefit from personalized care and more intensive follow-up. Despite the evidence pointing toward worse evolution of the disease, to the best of our knowledge, there are no studies that appraise the psychological and clinical-pathological profile of the obese participants with colon cancer who initiate adjuvant chemotherapy, despite its being the third most common tumor and its close tie to obesity.

This study sought to examine the differences in clinical-pathological and psychosocial variables between individuals with stage II–III colon cancer who receive adjuvant chemotherapy with and without obesity.

SUBJECTS, MATERIALS, AND METHODS

Patients and Design

The data derive from a prospective cohort of patients with nonmetastatic colon cancer from the multicohort NEO-COPING study promoted by the Continuous Care Group of the Spanish Society of Medical Oncology and carried out in 17 Spanish medical oncology departments.

Individuals >18 years of age with resected, stage III and high-risk stage II colon cancer and eligible for adjuvant chemotherapy were consecutively included. Those who had received preoperative chemotherapy or radiotherapy and those with any condition that impedes comprehension of or participation in the study were excluded.

Subjects were treated with fluoropyrimidine in monotherapy or coupled with oxaliplatin with the choice of scheme and dose intensity as per the investigator's criteria and local clinical practice. Patients were treated according to uniform, standard criteria, without changes in clinical practice during the study period (2013–2018) [24].

This study was approved by the Institutional Research Ethics Committee of each hospital and the Spanish Agency for Medicines and Health Products (number L34LM-MM2GH-Y925U-RJDHQ); informed consent for voluntary participation was obtained in writing from all subjects prior to performing any study procedure. STROBE guidelines were used to ensure the reporting of this study [25].

Variables and Measures

After the first appointment with the oncologist, during which the person was informed of the risk of relapse and indication for adjuvant therapy, the following variables were compiled: sex, age, BMI, comorbidities (Charlson index [26]), marital status, educational level, employment status, stage, time between diagnosis and surgery, time from surgery to chemotherapy, and type of surgery.

Subjects were grouped by the presence or absence of obesity, defined as BMI ≥ 30.0 kg/m². Chemotherapy prescribed in the first cycle to obese patients was classified as adjusted body surface area (BSA) of 2 m² (capping) or actual BSA (no capping). At the end of adjuvant treatment, maximum chemotherapy-related gastrointestinal, hematological, neurological, skin toxicity, and asthenia during treatment were all recorded. The maximum chemotherapy-related toxicity was defined as the highest grade of any toxicity experienced by each patient during the course of adjuvant chemotherapy, classified according to CTCAE v4.0 [27]. Early discontinuation of adjuvant treatment and the reasons for it were likewise collected. The reason for withdrawal of adjuvant therapy was collected as a

Table 1. Baseline clinical-psychosocial characteristics of patients with and without obesity

Characteristics	Nonobese, n (%)	Obese, n (%)	p values
Total	323 (80.3)	79 (19.7)	
Gender, male	204 (63.1)	46 (58.2)	.996
Age, mean, yr	63.6	62.3	.374
Marital status, married or partnered	242 (74.9)	62 (78.5)	.067
Education, primary	176 (54.5)	48 (60.7)	.371
Work, retired	215 (66.5)	49 (62)	.986
Type of organ resection			.581
Sigmoidectomy	126 (39)	32 (40.5)	
Hemicolectomy or total colectomy	197 (61)	47 (59.5)	
Tumor stage			.340
II	80 (24.8)	22 (27.8)	
III	243 (75.2)	57 (72.2)	
Adjuvant treatment			.318
Chemotherapy	313 (97)	75 (94.9)	
Chemo- and radiotherapy	10 (3)	4 (5.1)	
Anticancer treatment			.806
Fluoropyrimidine + oxaliplatin	238 (73.7)	59 (74.7)	
Fluoropyrimidine alone	83 (25.7)	19 (24)	
Dose capping			
Fluoropyrimidine + oxaliplatin		35 (59.3)	
Fluoropyrimidine alone		8 (42.1)	
Reject treatment	2 (0.6)	1 (1.3)	
Charlson index, ≥ 2 comorbidities	98 (30.3)	37 (46.8)	.001 ^a

^aSignificantly different from zero at the .05 level (two-tailed).

categorical variable with five levels: completed therapy, toxicity, intercurrent problems, patient's desire, and others. Mortality and 12-month recurrence after having concluded treatment were examined.

Participants completed quality of life (QoL), psychological, and other questionnaires by themselves.

The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core questionnaire (EORTC QLQ-C30) is a reliable and validated measure of the quality of life of patients with cancer in multicultural, clinical research settings. This 30-item scale is divided into three subscales: functional, symptom, and global health status and/or QoL [28]. The Spanish version of the EORTC QLQ-C30 was used for data collection. A sample can be downloaded at the following URL: <http://groups.eortc.be/quol/erotc-qlq-c30>. Each item is ranked from 0 to 100. The higher the functional scale and global health status and the lower the symptom scale scores, the better the QoL (in this sample, $\alpha = 0.85$).

The Mini-Mental Adjustment to Cancer consists of 29 items classifying four coping strategies, helplessness, anxious preoccupation, positive attitude, and cognitive avoidance [29], and has been adapted for use with Spanish patients with cancer [30]. Items are scored on a 4-point Likert scale; higher scores indicate better coping strategies. Score on the Spanish version (Ω coefficients) varied from 0.76 to 0.90 [30].

The Brief Symptom Inventory 18 comprises 18 items categorized into three dimensions of psychological distress

(somatization, depression, and anxiety) and rated on a five-point scale [31] and has been adapted to Spanish patients with cancer [32]. Raw scores are converted to T-scores based on sex-specific normative data. According to the cut-off values recommended by Derogatis [31], patients whose T-score ≥ 63 were considered as suffering from "probable psychological anxiety, depression or somatization. The α coefficients were between 0.75 and 0.88 for the Spanish version among patients with cancer [32].

The Multidimensional Scale of Perceived Social Support contains 12 items that assess perceived social support from three different sources (family, friends, and significant other) on a 7-point scale [33]. It has been adapted to Spanish patients with cancer [34]. Total scores ranged from 7 to 84; higher scores indicate greater perceived social support. In this sample, α coefficients ranged from 0.84 to 0.91.

The Big Five Inventory 10 is a short version of the widely used BFI that identifies five traits (extraversion, neuroticism, openness to experience, agreeableness, and conscientiousness) [35]; it has been adapted to Spanish patients [36]. The lowest sum score possible is 10 and the highest is 50. The coefficient α reliability ranges from 0.75 to 0.83 [35].

The Brief Pain Inventory (BPI) was devised to quantify subjective severity of pain, as well as interference resulting from pain [37]. The BPI captures changes in pain; is easy to administer, and boasts the Expert Working Group of the European Association of Palliative Care's endorsement as a

Table 2. Baseline psychosocial and clinical characteristics of patients with and without obesity

Characteristics	Nonobese, n (%)	Obese, n (%)	p value
Total	332 (81.6)	79 (19.7)	
EORTC QLQ-C30			
Functional scale	69.1 (12.3)	66.4 (15.5)	.122
Symptom scale	15.0 (13.1)	15.9 (14.4)	.587
Health status/QoL	72.6 (20.8)	71.4 (22.6)	.656
BSI-18 psychological scale			
Somatization	59.5 (6.1)	59.6 (7.1)	.889
Depression	58.9 (5.3)	60.6 (6.7)	.025 ^a
Anxiety	60.6 (7.4)	61.5 (7.9)	.374
Psychological distress	61.8 (7.3)	62.8 (7.2)	.316
M-MAC coping			
Helplessness	18.3 (18.1)	25.4 (23.4)	.005 ^a
Anxious preoccupation	37.2 (22.3)	25.4 (23.4)	.014 ^a
Positive attitude	75.0 (16.6)	76.1 (18.5)	.648
Cognitive avoidance	52.8 (25.6)	52.1 (27.0)	.825
MSPSS social support			
Family	26.3 (4.5)	26.3 (2.3)	.946
Friends	23.1 (4.8)	21.7 (6.2)	.036 ^a
Others	26.1 (3.2)	26.0 (3.6)	.848
Personality			
Extraversion	6.6 (1.9)	7.2 (1.9)	.034 ^a
Conscientiousness	7.0 (1.8)	6.8 (2.0)	.616
Neuroticism	5.5 (2.0)	5.5 (2.1)	.979
Openness to experience	5.6 (2.1)	5.4 (2.1)	.463
Agreeableness	7.4 (1.4)	7.4 (1.7)	.971
BPI pain			
Pain severity	17.9 (21.4)	24.9 (23.9)	.040 ^a
Pain interference	17.3 (21.4)	24.4 (22.1)	.037 ^a
Perceived risk of recurrence			
Patient	33.3 (24.6)	38.7 (23.0)	.095
Physician	27.1 (17.2)	27.4 (16.4)	.859
Perceived risk of toxicity			
Patient	56.2 (21.5)	56.3 (24.8)	.976
Physician	11.2 (9.8)	10.9 (8.8)	.806

^aSignificantly different from zero at the .05 level (two-tailed).

Abbreviations: BPI, Brief Pain Inventory; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core questionnaire; M-MAC, Mini-Mental Adjustment to Cancer; MSPSS, Multidimensional Scale of Perceived Social Support; QoL, quality of life.

pain measurement tool [38], adapted to Spanish patients with cancer [39]. Scores ranged from 0 to 100; higher scores indicate more severity or greater interference due to pain

Patients' and oncologists' perception of risk of relapse and of toxicity with adjuvant chemotherapy were scored on a 4-point Likert scale as being low, intermediate, high, or very high risk to make it easier for patients to express their definitive impression about these issues.

Statistical Methods

Descriptive analyses were used to characterize the patient sample in terms of demographic and clinical characteristics.

Weight-based differences (nonobese: <30 kg/m² vs. obese ≥30kg/m²) were examined using frequency scores; χ^2 and *t* tests gauged the differences between nonobese and obese subjects with respect to sociodemographic, clinical, and psychological characteristics. Cohen's *d* was used to calculate effect size. Cohen established a conventional interpretation of effect size in which *d* = 0.2 is considered a small effect; *d* = 0.5 is considered a medium-sized effect, and *d* = 0.8 is considered a large effect [40]. Logistic regression analysis was used to analyze the influence of weight loss on recurrence and toxicity using the forward Wald method for logistic regression. We applied Nagelkerke's *R*² to determine goodness-of-fit of the logistic regression model [41]. All statistical assessments were

Table 3. Toxicity at the end of adjuvant chemotherapy

Adverse events	Oxaliplatin-based chemotherapy, <i>n</i> = 297		Fluoropyrimidines in monotherapy, <i>n</i> = 102	
	Nonobese, <i>n</i> (%)	Obese, <i>n</i> (%)	Nonobese, <i>n</i> (%)	Obese, <i>n</i> (%)
Total	238 (80.1)	59 (19.9)	83 (81.4)	19 (18.6)
Hematological toxicity				
Grade 1–2	75 (31.5)	32 (54.2)	24 (28.9)	5 (26.3)
Grade 3–4	30 (12.6)	4 (6.7)	1 (1.2)	0 (0)
<i>p</i>	.035	.035	.649	.649
Gastrointestinal toxicity				
Grade 1–2	113 (47.4)	25 (42.3)	30 (36.1)	6 (31.5)
Grade 3–4	10 (4.2)	4 (6.7)	3 (3.6)	0 (0)
<i>p</i>	.343	.343	.442	.442
Cutaneous toxicity				
Grade 1–2	97 (40.7)	26 (44)	30 (36.1)	7 (36.8)
Grade 3–4	3 (1.2)	1 (1.6)	6 (7.2)	0 (0)
<i>p</i>	.853	.853	.244	.244
Asthenia				
Grade 1–2	111 (46.6)	37 (62.7)	29 (34.9)	6 (31.5)
Grade 3–4	7 (2.9)	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)
<i>p</i>	.129	.129	.522	.522
Neurotoxicity				
Grade 1–2	123 (51.6)	29 (49.1)		
Grade 3–4	19 (7.9)	6 (10.1)		
<i>p</i>	.567	.567		

two-sided and *p* values <.05 were deemed significant. Statistical analyses were performed using the IBM-SPSS 23.0 statistical software package for Windows PC.

RESULTS

Baseline Patient Characteristics

This study analyzed outcomes among 402 participants with colon cancer receiving chemotherapy from 2015 to 2018. Mean follow-up was 26 months (range, 13–44).

Of the entire sample, 79 individuals (19.7%) were obese following cancer surgery and prior to commencing adjuvant chemotherapy. Table 1 presents the baseline characteristics of the obese and nonobese cohorts. No significant intergroup differences in sociodemographic characteristics or tumor stage were observed, although the percentage of participants living as a couple was higher among the obese, but statistical significance was not reached. Forty-seven percent of the obese sample had more than two comorbidities as per the Charlson index versus 30.3% of the nonobese ($\chi^2 = 10.723$, $p = .001$). As for adjuvant chemotherapy, no differences were evidenced in the scheme administered to obese compared with nonobese groups; all received oxaliplatin-based (74.7% and 73.7%) or fluoropyrimidine in monotherapy (24 and 25.7%), $p = .806$. Dosages were capped in 35 (59.3%) of the obese participants treated with oxaliplatin and in 8 (42.1%) of those treated with fluoropyrimidine in monotherapy, no significant differences were detected ($\chi^2 = 2.022$, $p = .155$). Obese patients who received uncapped doses had a median BSA of 2.3 (range,

2.2–2.7). In both groups, participants and oncologists perceived the risk of recurrence and toxicity similarly, although obese individuals tended to estimate a greater risk of relapse.

Baseline Characteristics of Obese and Nonobese Participants

No differences were evinced regarding quality of life between the obese and nonobese cohorts. Obese subjects displayed more symptoms of depression ($t = -2.225$, $p = .025$, Cohen's $d = 0.28$) and passive coping strategy (helplessness) ($t = -2.810$, $p = .005$, Cohen's $d = 0.33$), whereas the nonobese drew on more maladaptive coping based on anxious preoccupation ($t = -2.475$, $p = .014$, Cohen's $d = .51$). As for social support, the nonobese group perceived more support from friends than their obese counterparts ($t = 2.103$, $p = .036$, Cohen's $d = 0.25$), whereas there were no differences in perceived support from family or their milieu. The only difference observed concerning personality was greater extraversion in the obese group ($t = 2.125$, $p = .034$, Cohen's $d = 0.31$). Obese subjects had higher BPI pain scores on both variables, severity ($t = -2.066$, $p = .040$, Cohen's $d = 0.02$, small effect) and pain-related interference ($t = -2.103$, $p = .037$, Cohen's $d = 0.02$), see Table 2.

Characteristics of Patient Groups with or Without Obesity at the End of Adjuvant Chemotherapy

Of the initial 402 cases, 12-month follow-up from the time of adjuvant chemotherapy completion was possible in 279 (69.4%).

Of the 57 obese patients for whom 12-month follow-up data were available, 44 (83%) continued to be obese and 9 (17%) had lost weight during treatment and no longer met the criteria for obesity upon conclusion of adjuvant chemotherapy. As for the group of 222 nonobese participants with complete follow-up data, 213 (94.2%) remained nonobese and 13 (5.8%) fulfilled criteria for obesity at the end of adjuvant therapy.

Obese participants lost an average of 3.3 kg (SD = 5.6; 95% CI, 0.7–1.7), and the nonobese lost a mean of 1.2 kg (SD = 3.1, 95% CI, 2.1–4.5), revealing statistically significant differences ($F = 10.049$, $p = .002$, $\eta^2 = 0.040$).

There was an association between weight loss and cancer recurrence (Wald = 6.57, $p = .01$), such that Nagelkerke's R^2 suggests that 6.7% of the variability in recurrence is accounted for by weight loss, whereas no significant correlation was detected between weight loss and toxicity. Toxicity data were available for 321 nonobese and 78 obese patients upon completion of adjuvant chemotherapy (Table 3). Of the individuals treated with oxaliplatin and fluoropyrimidine, 238 (80.1%) were not obese and 59 (19.9%) were obese; among those treated with fluoropyrimidine in monotherapy, 83 (81.4%) were not obese and 19 (18.6%) were obese ($\chi^2 = 0.074$, $p = .786$). Nonobese participants treated with oxaliplatin-based schemes exhibited higher rates of grade 3–4 hematological toxicity ($p = .035$) than obese patients, whereas no significant intergroup differences were observed in digestive ($p = .343$), skin ($p = .853$), or neurological ($p = .567$) toxicity or with respect to asthenia ($p = .129$). Likewise, no differences were found in hematological toxicity between obese patients with and without dose capping who were treated with oxaliplatin-based chemotherapy ($U = 235.5$, $p = .848$, Monte Carlo significance [bilateral] = 0.069). There was no significant difference in toxicity between obese and nonobese subjects treated with fluoropyrimidine in monotherapy.

Adjuvant treatment was discontinued more often in the obese compared with the nonobese group, ($\chi^2 = 6.816$, $p = .033$). This was mainly due to toxicity (15.2% vs. 6.5%) and, to a lesser extent, to intercurrent problems (2.5% vs. 1.2%).

In the 12 months following completion of adjuvant treatment, higher recurrence rates were confirmed in the obese versus the nonobese (10.1% vs. 3.7%, $\chi^2 = 5.024$, $p = .025$). Despite a trend toward higher mortality rates in the first year among the obese vis-à-vis the nonobese, the scant number of events was insufficient to detect statistically significant differences (3.8% vs. 1.2%, $p = .141$). At 12 months of follow-up, four deaths had been recorded in the nonobese group, three from cancer recurrence and one from other cause, and three in the obese group, all related to cancer.

DISCUSSION

This analysis of patients with resected, stage II–III colon cancer receiving adjuvant chemotherapy suggests that there are pathological and psychosocial differences between obese and nonobese individuals. In the psychological domain, obese subjects displayed more depression and greater helplessness, perceived less support from their friends, and were more extraverted than their nonobese counterparts; they exhibited no

differences regarding quality of life before or after adjuvant treatment. Moreover, they suffered more comorbidities and greater pain severity and pain-related interference following cancer surgery. During adjuvant chemotherapy, the obese group presented less grade 3–4 hematological toxicity with oxaliplatin- and fluoropyrimidine-based chemotherapy and a higher rate of treatment withdrawal. Likewise, in the first 12 months of follow-up, they had more relapses without enough events to detect differences in survival, despite a trend toward greater mortality.

Various retrospective studies, *post hoc* analyses of clinical trials, and metaanalyses have compared survival and chemotherapy toxicity between obese and nonobese patients with cancer, primarily breast and colon cancers, yielding disparate data [14, 42–46]. In a systematic review, Carroll et al. examined the impact of obesity on adjuvant treatment of breast cancer. As in our series, obese subjects had more comorbidities. Furthermore, they reported data from five studies for which information about the dose administered was unavailable; in all of them, BMI correlated positively with reduced neutropenia [14]. Nevertheless, a *post hoc* analysis of the GAIN phase III trial in advanced breast cancer detected greater hematological toxicity, neutropenia febrile, and grade 3–4 thrombopenia in obese patients receiving full-dose chemotherapy compared with nonobese or obese subjects with adjusted-dose chemotherapy [42]. So far as we know, only one *post hoc* analysis of the phase III Intergroup 0089 treatment trial (INT-0089) explored toxicity, recurrence, and survival in a population comparable to our insofar as it comprised patients with stage II–III colon cancer receiving adjuvant chemotherapy, although their sample was divided into five BMI categories instead of two [43]. The chemotherapy used in that trial was 5-fluorouracil (5FU)-based chemotherapy modulated with levamisole versus high- or low-dose leucovorin, whereas in our case, subjects were given fluoropyrimidine (capecitabine or 5FU) in monotherapy or associated with oxaliplatin, a drug that is associated with greater hematological toxicity than fluoropyrimidines. In the INT-089 study, overweight and obese individuals experienced significantly lower rates of any severe toxicity (adjusted p for trend = .02) and lower rates of grade 2–3 nausea and grade 3–4 leucopenia compared with normal-weight patients, whereas the adjuvant chemotherapy completion rates did not differ. As in the INT-0089 study, we found less grade 3–4 hematological toxicity with oxaliplatin and fluoropyrimidine in the obese sample compared with the nonobese. In the INT-0089 trial, grade 3–4 leucopenia in the five categories ranged from 6.1% to 11.7%, and in our series, grade 3–4 hematological toxicity among obese compared with nonobese participants was 6.7% versus 12.6% in those receiving oxaliplatin and fluoropyrimidine ($p = .035$) and 0% versus 1.2% in those treated with fluoropyrimidine in monotherapy ($p = .649$). In one study with individuals who underwent chemotherapy for different neoplasms, Cox-Martin and others observed that the obese subjects displayed more peripheral neuropathy that negatively impacted the quality of life; a finding we have not observed [44]. Overall, the data point to asymmetric toxicity consequences depending on individual frailty, even with balanced toxicity rates. The higher number of

chronic comorbidities for the obese in our series is compatible with the increased discontinuation rates of adjuvant chemotherapy due to toxicity in this population, despite the adverse events being only slightly unbalanced. In addition, there is the additive contribution of other specific factors in small groups of patients, including specific toxicities, such as asthenia of any grade, psychosocial factors, or maladaptive coping that will have a greater impact on the obese.

The INT-0089 trial, with follow-up until demise, found no differences in overall or recurrence-free survival based on BMI classes of normal-weight, overweight, and obese individuals. In contrast, we detected higher relapse rates in obese individuals without reaching statistical significance, which might be conditioned by the small number of events (3 of the 79 obese patients and 4 of the 323 nonobese patients died) and short follow-up (12 months). In a review published in 2019, greater mortality, mortality due to colon cancer, and recurrence in obese individuals were detected in two clinical trials in stage II–III colon cancer, NSABP C-04 and C-05 [6].

In our series, obese subjects expressed that they felt slightly more pain (small size-effect) following surgery that persisted at the beginning of adjuvant treatment, in line with published findings of a 2017 meta-analysis, in which obese patients who underwent surgery for breast cancer were seen to experience more postoperative pain [47], and a 2019 study by Majchrzak et al., revealing that obese individuals had greater sensory pain after lung cancer surgery [48].

Whereas Speed-Andrews et al. detected evidence of a relation between decreasing BMI and improved quality of life and better cancer prognosis in 2009 [49], we have not noticed differences in quality of life between the obese and nonobese cohorts. Although obesity increases the incidence of colorectal cancer, studies on the association between weight change and prognosis are inconsistent [50, 51]. Our results indicate that weight loss contributes 6.7% to recurrence, although there may be confounding factors associated with weight loss, as well as the cancer itself. Consequently, further studies are needed to assess the relationship between weight change in patients with colon cancer and the prognosis of the disease.

As for cancer treatment, according to a recent review by Slawinski et al., obese patients undergo more aggressive surgeries and are treated with full-dose chemotherapy without evidence of greater toxicity [13]. However, there are no specific analyses for this population subgroup, despite the fact that only 18% of all clinical trial participants are obese, which could impact outcomes.

Based on the above, our data point toward the obese constituting an entity unto itself that has worse outcomes, more comorbidities, more adjuvant treatment withdrawals, more depression, and worse coping strategies, all of which affect adjuvant chemotherapy in conditions of daily practice. Identifying the causes underlying these processes would allow strategies to be designed with the aim of mitigating their effect. In the meantime, the early detection of psychological symptoms (depression, passive coping strategies) may help medical oncologists refer obese patients

with colorectal cancer to a psycho-oncologist to assist them in coping with their cancer and its treatment.

Our study has various limitations. First of all, obesity was determined 1 month after cancer surgery and prior to initiating adjuvant chemotherapy and defined in terms of BMI. A few cases of morbid obesity prior to surgery escaped detection, because of weight loss associated with the disease and surgery. In contrast, this increases the accuracy and reliability of the detection of subjects as obese, which yielded a similar percentage to that reported by other series. Second, we cannot rule out the possibility that some of the differences identified between obese and nonobese subjects are due to confounding variables not contemplated in this study (for instance, the regimen and dosage chosen as per the investigators judgment and not controlled for). Third, a larger sample of obese patients would be needed to confirm the differences found in our study. Fourth, the questionnaires were completed during the appointment prior to beginning adjuvant treatment, which does not capture the variation of parameters over time. A generic QoL questionnaire was used, rather than a specific one like the EORTC QLQ-CR29. However, the multi-dimensional assessment performed included several measures of symptoms, emotional state, and coping and helps to capture a substantial part of the perspectives of patients in this scenario. Furthermore, the self-report, subjective measures may be limited by response bias (social desirability, inaccurate memory, etc.), difficulty in fully comprehending the questionnaires, and the definition of depression and other psychosocial variables having been established by means of the questionnaires as opposed to a psychiatric evaluation. Fifth, this study did not include muscle mass measurements to estimate body composition and the presence of sarcopenia, which has been associated with cancer prognosis in several studies. Finally, the short patient follow-up period could have limited detection of differences in survival.

CONCLUSION

These findings indicated that obesity may impact how patients experience cancer and the course of the disease itself, which must be taken into account in the approach to and follow-up of this population. Thus, and in light of the paucity of evidence based on prospective data, future clinical trials should consider stratifying samples based on BMI.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the investigators of the NEOcoping study, the Bioethics Section of the Spanish Society of Medical Oncology, Priscilla Chase Duran for editing the manuscript, and Natalia Cateriano, Miguel Vaquero, and IRICOM S.A. for their support of the website registry.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Principality of Asturias (January 19, 2015) and by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (April 14, 2015).

The study has been performed in accordance with the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. This study is an observational, noninterventionist trial.

Signed informed consent was obtained from all patients.

Informed consent and approval by the competent national authorities include permission for publication and dissemination of data.

This work was supported by the Society of Medical Oncology 2018 grant for research projects of Sections and Working Groups. The sponsor of this research has not participated in data collection, analysis, or interpretation, in writing the report, or in the decision to submit this article for publication.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception/design: David Gomez, Paula Jimenez-Fonseca, Jorge del Rio, Teresa García García, Alberto Carmona-Bayonas, Caterina Calderon

Provision of study material or patients: David Gomez, Paula Jimenez-Fonseca, Aránzazu Manzano Fernández, Patricia Cruz Castellanos, Maria

Valero Arbizu, Ruth Martínez Cabañes, David Lorente Estellés, Estrella Ferreira, Teresa García García, Alberto Carmona-Bayonas

Collection and/or assembly of data: David Gomez, Paula Jimenez-Fonseca, Aránzazu Manzano Fernández, Patricia Cruz Castellanos, Maria Valero Arbizu, Ruth Martínez Cabañes, David Lorente Estellés, Estrella Ferreira, Teresa García García, Alberto Carmona-Bayonas

Data analysis and interpretation: David Gomez, Paula Jimenez-Fonseca, Alberto Carmona-Bayonas, Caterina Calderon

Manuscript writing: David Gomez, Paula Jimenez-Fonseca, Aránzazu Manzano Fernández, Jorge del Rio, Alberto Carmona-Bayonas, Caterina Calderon

Final approval of manuscript: David Gomez, Paula Jimenez-Fonseca, Aránzazu Manzano Fernández, Patricia Cruz Castellanos, Maria Valero Arbizu, Ruth Martínez Cabañes, David Lorente Estellés, Estrella Ferreira, Jorge del Rio, Teresa García García, Alberto Carmona-Bayonas, Caterina Calderon

DISCLOSURES

The authors indicated no financial relationships.

REFERENCES

- Lega IC, Lipscombe LL. Review: Diabetes, obesity, and cancer—Pathophysiology and clinical implications. *Endocr Rev* 2020;41:33–52.
- Zhang X, Wu WKK, Yu J. Obesity and cancer. In: Ahmad S, Imam SK, eds., *Obesity*. Springer; 2016: 211–220.
- Goodwin PJ, Chlebowski RT. Obesity and cancer: Insights for clinicians. *J Clin Oncol* 2016;34:4197–4202.
- Grueso Cuesta C, Poquet Jornet JE, Gasent Blesa JM et al. Toxicity and effectiveness of carboplatin in obese or overweight patients. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25:1328–1335.
- Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2011;4:486–501.
- Dignam JJ, Polite BN, Yothers G et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1647–1654.
- Protani M, Coory M, Martin JH et al. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627–635.
- Brown JC, Meyerhardt JA. Obesity and energy balance in GI cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:4217–4224.
- Rehnan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: New mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer* 2015;15:484–498.
- Rehnan AG, Tyson M, Egger M et al. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–578.
- Wolk A, Gridley G, Svensson M et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001;12:13–21.
- Weihe P, Spielmann J, Kielstein H et al. Childhood obesity and cancer risk in adulthood. *Curr Obes Rep* 2020;9:204–212.
- Slawinski C, Barriuso J, Guo H et al. Obesity and cancer treatment outcomes: Interpreting the complex evidence. *Clin Oncol* 2020;32:591–608.
- Carroll JP, Protani MM, Nguyen L et al. Toxicity and tolerability of adjuvant breast cancer chemotherapy in obese women. *Med Oncol* 2014;31:881.
- Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH et al. Riding the crest of the teachable moment: Promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5814–5830.
- Schmitz KH, Neuhaus ML, Agurs-Collins T et al. Impact of obesity on cancer survivorship and the potential relevance of race and ethnicity. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1344–1354.
- Harrington CB, Hansen JA, Moskowitz M et al. It's not over when it's over: Long-term symptoms in cancer survivors—A systematic review. *Int J Psychiatry Med* 2010;40:163–181.
- Philip EJ, Merluzzi TV, Zhang Z et al. Depression and cancer survivorship: Importance of coping self-efficacy in post-treatment survivors. *Psychooncology* 2013;22:987–994.
- Eichwald T, Talbot S. Neuro-immunity controls obesity-induced pain. *Front Hum* 2020;14:181.
- Lohse I, Brothers S. Pathogenesis and treatment of pancreatic cancer related pain. *Anticancer Res* 2020;40:1789–1796.
- Belcher S, Low C, Posluszny D et al. Psychological distress, health behaviors, and benefit finding in survivors of multiple primary cancers: Results from the 2010 Livestrong survey. *Oncol Nurs Forum* 2017;44:703–711.
- Belcher S, Donovan H, Bovbjerg D et al. Psychobehavioral risk factors for financial hardship and poor functional outcomes in survivors of multiple primary cancers. *Psychooncology* 2020;29:507–516.
- Luppino F, de Wit L, Bouvy P et al. Overweight, obesity and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220–229.
- Maurel J, Grávalos C, Rivera F et al. SEOM clinical guidelines for the adjuvant treatment of colorectal cancer 2013. *Clin Transl Oncol* 2013;15:991–995.
- von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344–349.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–383.
- U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2009.
- Husson O, de Rooij BH, Kieffer J et al. The EORTC QLQ-C30 Summary score as prognostic factor for survival of patients with cancer in the “real-world”: Results from the population-based PROFILES registry. *The Oncologist* 2020;25:e722–e732.
- Watson M, Law MG, dos Santos M et al. The Mini-MAC: Further development of the mental adjustment to cancer scale. *J Psychosoc Oncol* 1994;12:33–46.
- Calderon C, Lorenzo-Seva U, Ferrando P et al. Psychometric properties of Spanish version of the Mini-Mental Adjustment to Cancer Scale. *Int J Clin Heal Psychol* 2020:100185.
- Derogatis LR. Brief Symptom Inventory 18. Minneapolis: National Computer Systems Pearson, Inc.; 2000.
- Calderon C, Ferrando PJ, Lorenzo-Seva U et al. Factor structure and measurement invariance of the Brief Symptom Inventory (BSI-18) in cancer patients. *Int J Clin Health Psychology* 2020;20:71–80
- Zimet GD, Powell SS, Farley GK et al. Psychometric characteristics of the Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *J Pers Assess* 1990;55:610–617.
- Calderón C, Ferrando PJ, Lorenzo-Seva U et al. Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS) in cancer patients: Psychometric properties and measurement invariance. *Psicothema* 2021;33:131–138.
- Rammstedt B, John OP. Measuring personality in one minute or less: A 10-item short version of the Big Five Inventory in English and German. *J Res Pers* 2007;41:203–212.
- Benet-Martínez V, John OP. Los Cinco Grandes across cultures and ethnic groups: Multitrait-multimethod analyses of the Big Five in Spanish and English. *J Pers Soc Psychol* 1998;75:729–750
- Ferguson ML, Bauer J, Gallagher B et al. Validation of a malnutrition screening tool for patients receiving radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 1999;43:325–327.
- Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: Recommendations of

an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:239–255.

39. Badia X, Muriel C, Gracia A et al. Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain [in Spanish]. *Med Clin* 2002;120:52–59.

40. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1988.

41. Nagelkerke NJ. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* 1991;78:691–692.

42. Furlanetto J, Eiermann W, Marmé F et al. Higher rate of severe toxicities in obese patients receiving dose-dense (dd) chemotherapy according to unadjusted body surface area: Results of the prospectively randomized GAIN study. *Ann Oncol* 2016;27:2053–2059.

43. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG et al. Influence of body mass index on outcomes and treatment related toxicity in patients with colon carcinoma. *Cancer* 2003;98:484–495.

44. Cox-Martin E, Trahan LH, Cox MG et al. Disease burden and pain in obese cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* 2017;25:1873–1879.

45. Hourdequin KC, Schpero WL, McKenna DR et al. Toxic effect of chemotherapy dosing using actual body weight in obese versus normal-weight patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24:2952–2962.

46. Boulefour W, Mery B, Chanal E et al. Obesity and chemotherapy administration: between empiric and mathematic method review. *Acta Oncol* 2019;58:880–887.

47. Ding Y-Y, Yao P, Wu L et al. Body mass index and persistent pain after breast cancer surgery:

Findings from the women's healthy eating and living study and a meta-analysis *Oncotarget* 2017;8:43332–43343.

48. Majchrzak M, Daroszewski C, Błasiak P et al. Increased pain sensitivity in obese patients after lung cancer surgery. *Front Pharmacol* 2019; 10:626.

49. Speed-Andrews AE, Courneya KS. Effects of exercise on quality of life and prognosis in cancer survivors. *Curr Sports Med Rep* 2009;8:176–181.

50. Guercio BJ, Zhang S, Venook AP et al. Body mass index and weight loss in metastatic colorectal cancer in CALGB (Alliance)/SWOG 80405. *JNCI Cancer Spectr* 2020;pkaa024.

51. Lee DW, Cho S, Shin A et al. Body mass index and body weight change during adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: Results from the AVANT trial. *Sci Rep* 2020; 10:19467.

Date: 08 Mar 2021
To: "Paula Jimenez-Fonseca" palucaji@hotmail.com
From: "Clinical and Translational Oncology (CLAT)" Ramya.Thulasingham@springer.com
Subject: Your Submission CLAT-D-21-00414

Dear Dr Jimenez-Fonseca,

We are pleased to inform you that your manuscript, "Social support, coping strategies and sociodemographic factors in women with breast cancer", has been accepted for publication in Clinical and Translational Oncology.

You will be contacted by Springer Author Services in due course with a link to complete the grant of rights. Please note that you will receive your proofs after the publishing agreement has been received through the online system.

Please remember to quote the manuscript number, CLAT-D-21-00414, whenever inquiring about your manuscript.

With best regards,

Pedro Gascón Vilaplana
Editor in Chief

Reviewer 1: accept

Reviewer 2: accept.

****Our flexible approach during the COVID-19 pandemic****

If you need more time at any stage of the peer-review process, please do let us know. While our systems will continue to remind you of the original timelines, we aim to be as flexible as possible during the current pandemic.

This letter contains confidential information, is for your own use, and should not be forwarded to third parties.

Recipients of this email are registered users within the Editorial Manager database for this journal. We will keep your information on file to use in the process of submitting, evaluating and publishing a manuscript. For more information on how we use your personal details please see our privacy policy at <https://www.springernature.com/production-privacy-policy>. If you no longer wish to receive messages from this journal or you have questions regarding database management, please contact the Publication Office at the link below.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/clat/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

Clinical and Translational Oncology

Social support, coping strategies and sociodemographic factors in women with breast cancer --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	CLAT-D-21-00414
Full Title:	Social support, coping strategies and sociodemographic factors in women with breast cancer
Article Type:	Brief Research Article
Keywords:	adaptative strategy; age; Breast cancer; coping; psychological distress; social support
Corresponding Author:	Paula Jimenez-Fonseca, MD, PhD Department of Medical Oncology. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain Oviedo, Asturias SPAIN
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Department of Medical Oncology. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Caterina Calderon
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Caterina Calderon David Gomez Alberto Carmona-Bayonas Raquel Hernandez Ismael Ghanem Mireia Gil Raga Lorena Ostios Garcia Miguel Garcia Carrasco María Helena López de Ceballos Estrella Ferreira Paula Jimenez-Fonseca, MD, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	<p>Introduction. The aim of this study was to analyze the associations between perceived social support, and sociodemographic variables on coping strategies.</p> <p>Method. A prospective, cross-sectional, multicenter study was conducted in 404 women with resected, non-metastatic breast cancer. Participants completed questionnaires: perceived social support (MSPSS), coping strategies (Mini- MAC), and psychological distress (BSI-18).</p> <p>Results. Sociodemographic factors as age, education, and partnership status were associated with coping strategies. As for maladaptive strategies, hopelessness was more frequent in older people and lower educational level; fatalism in older and single people and cognitive avoidance was associated with lower educational level. Support</p>

	<p>from family, friends and partners was associated with greater fighting spirit. In contrast, high psychological distress (anxiety and depression) was associated with greater use of maladaptive strategies.</p> <p>Conclusion. Young people, a high level of education, having a partner, low psychological distress, and seeking social support were associated with the use of adaptive cancer coping strategies.</p>
Additional Information:	
Question	Response
Article text word count:	1467
Structured Abstract word count:	148
No. of keywords:	6
No. of figures:	0
No. of tables:	4
No. of references:	21

Title

Social support, coping strategies and sociodemographic factors in women with breast cancer

Authors:

Caterina Calderon¹, David Gomez², Alberto Carmona-Bayonas³, Raquel Hernandez⁴, Ismael Ghanem⁵, Mireia Gil Raga⁶, Lorena Ostios Garcia⁷, Miguel Garcia Carrasco⁸, María Helena López de Ceballos⁹, Estrella Ferreira¹, Paula Jimenez-Fonseca².

Filiations:

1. Department of Clinical Psychology and Psychobiology, Faculty of Psychology, University of Barcelona, Barcelona, University of Pais Vasco, Pais Vasco, Spain

2. Department of Medical Oncology. Hospital Universitario Central de Asturias, ISPA, Oviedo, University of Pais Vasco, Pais Vasco, Spain

3. Department of Medical Oncology. Hospital Universitario Morales Meseguer, UMU, IMI, Murcia, Spain

4. Department of Medical Oncology. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain

5. Department of Medical Oncology. Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

6. Department of Medical Oncology. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain

7. Department of Medical Oncology. Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

8. Department of Medical Oncology. Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón, Sevilla, Spain

9. Department of Medical Oncology. Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres, Cáceres, Spain

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Abstract

Introduction. The aim of this study was to analyze the associations between perceived social support, and sociodemographic variables on coping strategies.

Method. A prospective, cross-sectional, multicenter study was conducted in 404 women with resected, non-metastatic breast cancer. Participants completed questionnaires: perceived social support (MSPSS), coping strategies (Mini- MAC), and psychological distress (BSI-18).

Results. Sociodemographic factors as age, education, and partnership status were associated with coping strategies. As for maladaptive strategies, hopelessness was more frequent in older people and lower educational level; fatalism in older and single people and cognitive avoidance was associated with lower educational level. Support from family, friends and partners was associated with greater fighting spirit. In contrast, high psychological distress (anxiety and depression) was associated with greater use of maladaptive strategies.

Conclusion. Young people, a high level of education, having a partner, low psychological distress, and seeking social support were associated with the use of adaptive cancer coping strategies.

Corresponding author. Paula Jiménez-Fonseca.

Department of Medical Oncology.

Hospital Universitario Central de Asturias, ISPA, Oviedo, University of Pais Vasco, Pais Vasco, Spain

Mail: palucaji@hotmail.com

Keywords: adaptative strategy, age, breast cancer, coping, psychological distress, social support.

Introduction

Breast cancer is the leading cancer among women worldwide [1]. Its diagnosis has tremendous physical and psychological repercussions [2], given that it provokes stress and fear. Treatment can entail changes in body image, sexuality, reproduction, and quality of life [3].

Studies of individuals with breast cancer have revealed that factors such as age, education level, social support, psychological distress, stage of disease, and type of treatment affect coping strategies [4–6]. The coping strategies patients use are associated with their perceived social support after the diagnosis of breast cancer [5]. Coping is a dynamic process involving a cognitive and behavioral effort that enables the person to face the internal and external demands associated with the illness [7]. People with breast cancer who have greater social support cope better with their illness [4,8] [8,9]. Healthcare professionals, for their part, can be a substantial source of social support for patients [4,9]. Therefore, this study sought to analyze coping strategies and perceived social support, as well as associated biopsychosocial and pathological factors, among individuals with breast cancer.

Material and methods

This study used a prospective cross-sectional research design from 15 medical centers in Spain from September 2017 to 2020 (Annex Table). Patients with breast cancer for whom clinical guidelines recommended adjuvant chemotherapy were included. Those who were to receive only adjuvant hormone therapy and/or radiotherapy were excluded.

The study protocol was reviewed and approved by the institutional Research Ethics Committee of each hospital, by the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS), and informed consent for voluntary participation was obtained in writing from all participants. The study was conducted in accordance with the guidelines of Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) [10]. Prior to adjuvant chemotherapy, oncologists provided all participants with individualized information suited to their clinical and psychological status that included disease characteristics and prognosis, as well as about chemotherapy and its side effects. The subjects fill out the questionnaire themselves. Sociodemographic, clinical, and treatment data and scales were collected on an electronic web platform by the investigators.

Measures

The 29-item **Mini Mental Adjustment to Cancer Scale** (mini-MAC) was used to assess 5 types of coping: cognitive avoidance (4 items), fighting spirit (4 items), helplessness (8 items), anxious preoccupation (8 items) and fatalism (5 items) [11]. Responses are given using a 4-point scale and higher score indicates stronger use of the specific coping strategy. For this study, Cronbach's alpha for each domain ranged from 0.80 to 0.79.

The 12-item **Multidimensional Scale of Perceived Social Support** (MSPSS) was used to assess perceived social support from family, friends, and significant other on a seven-point scale [12]. In this sample, internal reliability coefficients for the total scale was 0.81.

The 18-item **Brief Symptom Inventory** (BSI-18) [13] was used to assess 3 symptom dimensions of psychological distress: somatization, depression and anxiety and is scored on a 5-point scale. Higher scores indicate greater psychological distress [13]. The Cronbach internal consistency coefficient was 0.76 to 0.86, in this study.

Sociodemographic variables included in the survey were questions about current marital/partner status, education, age, and employment status; clinical variables included disease stage at diagnosis (I-IV), therapy received (surgery and chemotherapy, and surgery, radiotherapy and chemotherapy), and days since diagnosis.

Statistical analysis

Data were expressed as frequency, percentage, mean, standard deviation, and range. Pearson correlation scores were calculated to explore the bivariate relationships among sociodemographic variables, coping strategies, psychological distress, and perceived social support.

Multiple regression analyses were then conducted to assess the predictors of participants' coping strategies to breast cancer, sociodemographic features, psychological distress, and perceived social support. The coping strategies factors of fighting spirit, helplessness, anxious preoccupation, fatalism, and cognitive avoidance were used as dependent variables, while independent variables included sociodemographic variables, psychological distress, and perceived social support. Findings with a probability value less than 0.05 were considered statically significant. Data were analyzed using SPSS (IBM-SPSS 23.0 statistical software package for Windows PC).

Results

Sample characteristics

A total of 433 eligible breast cancer patients were registered; 404 were analyzed (7 were lost due to either incomplete information or because they declined to participate post-registration; 10 did not meet inclusion criteria, and 13 met exclusion criteria).

Participants' mean age was 63 years. Most were married/ partnered (79.2%), completed primary school education (56.7%), parents (85.9%), and 46% were physically active. The majority had stage I-II cancer (89.7%) and were to receive adjuvant chemotherapy (table 1).

The results obtained in the different items of each scale are shown in Table 2. There were no statistical differences between coping strategies scores in terms of having children and employment or regarding clinical variables, such as disease stage and oncological treatments. Single women scored significantly higher for fatalism than married/partnered ones ($F_{(1,310)}= 8.257, p=0.004, \eta^2=0.026$). Similarly, females with a primary level of education exhibited significantly higher score for hopelessness ($F_{(1,310)}=8.039, p=0.005, \eta^2=0.025$) and cognitive avoidance ($F_{(1,310)}=5.903, p=0.016, \eta^2=0.019$) than those with higher levels of study (table 3).

Correlational analyses

Fighting spirit was inversely correlated with anxiety and depression and positively correlated with the support of family, friends, and significant other (all $p<0.001$). Helplessness was associated with age, somatization, anxiety, and depression and inversely correlated with support from friends (all $p <0.001$). Anxious preoccupation correlated with somatization, anxiety, and depression (all $p <0.001$), yet was inversely correlated with family ($p<0.005$) and friends' support ($p<0.005$). Fatalism correlated inversely with anxiety ($p<0.001$) and depression ($p <0.001$) and positively with support from family ($p<0.005$) and significant other ($p<0.001$), and age ($p<0.005$). Cognitive avoidance was associated with anxiety ($p<0.001$) and depression ($p<0.001$), see Table 4.

Multiple-regression analyses

A series of multiple regressions were conducted to examine the role of participants' psychological distress, perceived social support, and sociodemographic characteristics in predicting domains of coping strategies to breast cancer (table 4). Based on regression analyses, 13.2% of the variance in the fighting spirit score was explained by depression ($p<0.001$) and family support ($p<0.001$). Depression ($p<0.001$), age ($p<0.001$), and primary education ($p<0.005$) explained 16.5% of the helplessness score. Almost half (48.0%) of the anxious preoccupation score was predicted by anxiety ($p<0.001$) and depression ($p<0.001$). Depression ($p<0.005$), support from one's significant other ($p<0.005$), age ($p<0.005$), and marital status ($p<0.005$) accounted for 7.9% of the fatalism score, whereas 7% of the cognitive avoidance score was predicted by anxiety ($p<0.001$) and education ($p<0.005$).

Discussion

This study examined the associations between psychological distress, perceived social support, and sociodemographic variables in the coping strategies of breast cancer patients. Sociodemographic factors, such as age, education, and partnership status were associated with coping strategies. As for age, the older the person, the greater levels of hopelessness and fatalism. Studies in breast cancer patients indicate that older patients tend to use less efficacious coping strategies than younger ones [14,15]. Other authors point out that young breast cancer patients may perceive cancer as a challenge and be willing to use more proactive coping strategies, such as fighting spirit or constructive thought [5,14]. Something similar was detected insofar as level of education; individuals with lower levels of education exhibited higher degrees of helplessness and cognitive avoidance and single subjects exhibited a more fatalistic attitude [16].

In the present study, support from family, friends and significant other were associated with greater fighting spirit. Social support has been proven to be essential to coping with cancer [5,8,17]. Patients with greater perceived family, friend and community support present greater well-being and use more effective coping strategies [8,9,18]. In contrast, great psychological distress, such as anxiety and depression, were associated with greater use of maladaptive strategies such as helplessness, anxious preoccupation, and cognitive

avoidance. Similar studies have found that anxious preoccupation and helplessness generate a sense of lack of control in breast cancer patients [19].

1 Limitations of this study include its cross-sectional design, preventing us from inferring directionality;
2 likewise, self-report, subjective measures cannot accurately reflect patients' experiences, expectations, and
3 behaviors, as they are limited by response bias (social desirability, inaccurate memory, etc.). In future
4 research, it would be advisable to analyze whether the association observed is maintained over time; if it is
5 prolonged after treatment, and its social repercussions.
6

7 In conclusion, young people, a high level of education, having a partner, low psychological distress, and
8 seeking social support were associated with the use of adaptive cancer coping strategies. Knowing about
9 these will enable oncologists to design and implement care plans [4], thereby helping patients boost effective
10 coping skills and resilient behaviors, and to improve both their mood [20] and quality of life [21].
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Acknowledgements

We thank Priscilla Chase Duran for editing the manuscript; Natalia Cateriano, Miguel Vaquero, and IRICOM S.A. for supporting the registry website; SEOM Bioethics Section for promoting this study.

Funding

This study was supported by the FSEOM- Grant for research projects of working sections, SEOM (Spanish Society of Medical Oncology) 2018.

Compliance with ethical standards**Conflict of interest**

All authors declare that they have no conflict of interest. This is an academic study.

Ethical approval

This study was performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki and its later amendments. It is an observational, non-interventional trial.

Informed consent

Signed informed consent was obtained from all patients.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

References

- 1 [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018:
2 GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA*
3 *Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
- 4 [2] Jimenez-Fonseca P, Calderón C, Hernández R, Ramón Y Cajal T, Mut M, Ramchandani A, et al.
5 Factors associated with anxiety and depression in cancer patients prior to initiating adjuvant
6 therapy. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(11):1408-1415.
- 7 [3] Male DA, Fergus KD, Cullen K. Sexual identity after breast cancer: sexuality, body image, and
8 relationship repercussions. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016;10(1):66-74.
- 9 [4] García-García T, Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Jara C, Beato C, Castelo B, et al.
10 Biopsychosocial and clinical characteristics in patients with resected breast and colon cancer at the
11 beginning and end of adjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1143.
- 12 [5] Mishra VS, Saranath D. Association between demographic features and perceived social support in
13 the mental adjustment to breast cancer. *Psycho-oncology* 2019;28:629–34.
- 14 [6] Calderon C, Carmona-Bayonas A, Hernández R, Ghanem I, Castelo B, de Castro EM, et al. Effects of
15 pessimism, depression, fatigue, and pain on functional health-related quality of life in patients with
16 resected non-advanced breast cancer. *The Breast* 2019;44:108–12.
- 17 [7] Folkman S, Lazarus RS. If it changes it must be a process: study of emotion and coping during three
18 stages of a college examination. *J Pers Soc Psychol* 1985;48:150.
- 19 [8] Yeung NCY, Lu Q. Perceived Stress as a Mediator Between Social Support and Posttraumatic Growth
20 Among Chinese American Breast Cancer Survivors. *Cancer Nurs* 2018;41:53–61.
- 21 [9] Henshall CL, Greenfield SM, Gale NK. Typologies for restructuring relationships in cancer
22 survivorship: temporal changes in social support and engagement with self-management practices.
23 *Cancer Nurs* 2018;41:E32–40.
- 24 [10] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the
25 Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting
26 observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344–9.
- 27 [11] Watson M, Law MG, Santos M dos, Greer S, Baruch J, Bliss J. The Mini-MAC: further development of
28 the mental adjustment to cancer scale. *J Psychosoc Oncol* 1994;12:33–46.
- 29 [12] Zimet GD, Powell SS, Farley GK, Werkman S, Berkoff KA. Psychometric characteristics of the
30 Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *J Pers Assess* 1990;55:610–7.
- 31 [13] Derogatis LR. BSI 18, Brief Symptom Inventory 18: Administration, scoring and procedures manual.
32 Minneapolis: NCS Pearson, Inc.; 2001.
- 33 [14] Gopal RRLKR, Fahmi EM, Lee SC, Suhana HN, Norhazirah H, Ezat AS. Spirituality and mental
34 adjustment as coping strategies among women with breast cancer. *Malaysian J Public Heal Med*
35 2014;14:1–9.
- 36 [15] Schnoll RA, Harlow LL, Stolbach LL, Brandt U. A structural model of the relationships among stage of
37 disease, age, coping, and psychological adjustment in women with breast cancer. *Psycho-Oncology J*
38 *Psychol Soc Behav Dimens Cancer* 1998;7:69–77.
- 39 [16] Santos MCL, Horta BL, Amaral JF do, Fernandes PFCBC, Galvão CM, Fernandes AFC. Association
40 between stress and breast cancer in women: a meta-analysis. *Cad Saude Publica* 2009;25:S453–63.
- 41 [17] Ghanem I, Castelo B, Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Higuera O, Beato C, et al. Coping
42 strategies and depressive symptoms in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(3):330-336.
- 43 [18] Ozdemir D, Tas Arslan F. An investigation of the relationship between social support and coping with
44 stress in women with breast cancer. *Psychooncology*. 2018;27(9):2214-2219.
- 45 [19] Inoue S, Saeki T, Mantani T, Okamura H, Yamawaki S. Factors related to patient’s mental adjustment
46 to breast cancer: patient characteristics and family functioning. *Support Care Cancer* 2003;11:178–
47 84.
- 48 [20] Eicher M, Ribi K, Senn-Dubey C, Senn S, Ballabeni P, Betticher D. Interprofessional, psycho-social
49 intervention to facilitate resilience and reduce supportive care needs for patients with cancer:
50 Results of a noncomparative, randomized phase II trial. *Psycho-oncology*, 2018;27:1833–9.
- 51 [21] Lashbrook MP, Valery PC, Knott V, Kirshbaum MN, Bernardes CM. Coping strategies used by breast,
52 prostate, and colorectal cancer survivors: A literature review. *Cancer Nurs* 2018;41:E23–39.
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60
- 61
- 62
- 63
- 64
- 65

Table 1. Patients characteristics.

Characteristics	N=404 N (%)
Age (median, SD)	63.3 ± 10.9
Marital Status	
<i>Married/ stable partner</i>	320 (79.2%)
<i>Single</i>	84 (20.8%)
Education	
<i>Primary</i>	229 (56.7%)
<i>High school or graduate</i>	175 (43.3%)
Employed	
<i>Yes</i>	279 (69.1%)
<i>No</i>	125 (30.9%)
Child	
<i>Yes</i>	248 (79.2%)
<i>No</i>	65 (20.8%)
Tumor Stage	
<i>I-II</i>	123 (30.4%)
<i>III</i>	281 (69.6%)
Time since diagnosis (median, SD)	97.9 ± 121
Type of Treatment	
<i>Surgery + Chemotherapy</i>	390 (96.5%)
<i>Surgery + Chemo- and Radiotherapy</i>	14 (3.5%)

Abbreviations: SD, standard deviation.

Table 2. Variables of the scales.

Variables	Mean & SD
Coping strategies (mini-MAC)	
<i>Fighting Spirit</i>	79.4±18.0
<i>Hopelessness/Helplessness</i>	19.6±18.4
<i>Anxious Preoccupation</i>	40.8±25.1
<i>Fatalism</i>	68.1±20.1
<i>Avoidance</i>	52.4±26.1
Psychological distress (BSI-18)	
<i>Somatization</i>	59.7±5.7
<i>Anxiety</i>	60.6±8.0
<i>Depression</i>	59.3±5.7
Perceived social support (MSPSS)	
<i>Family Support</i>	26.3±2.8
<i>Friends' Support</i>	22.9±5.2
<i>Significant Others' Support</i>	26.0±3.3

Abbreviations: SD, standard deviation; MSPSS, Multidimensional Scale of Perceived Social Support

Table 3. Correlation of sociodemographic variables and perceived social support with coping strategies.

Variables	Fighting Spirit	Helplessness	Anxious preoc.	Fatalism	Avoidance
Age	-0.023	0.147**	-0.072	0.111*	0.045
Time since diag.	-0.071	-0.084	-0.066	0.018	-0.060
Somatization	-0.100	0.172**	0.215**	-0.033	0.048
Anxiety	-0.319**	0.342**	0.639**	-0.186**	0.165**
Depression	-0.278**	0.272**	0.655**	-0.141*	0.218**
Family support	0.225**	-0.075	-0.133*	0.132*	-0.049
Friends' support	0.129*	-0.163**	-0.142*	-0.017	-0.093
Sign. Other's support	0.213**	-0.020	-0.109	0.160**	0.036

** 0.01 level & * 0.05 level

Table 4. Summary of regression analyses for psychological distress and perceived social support predicting coping strategies to breast cancer.

Variables	Fighting Spirit			Helplessness			Anxious Preoccupation			Fatalism			Avoidance		
	β	B Coeff	t	β	B Coeff	t	β	B Coeff	t	β	B Coeff	t	β	B Coeff	t
Somatization	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Anxiety	--	--	--	--	--	--	1.32	0.40	6.35**	--	--	--	0.74	0.22	3.99**
Depression	-0.81	-0.28	-5.13**	-1.13	0.35	6.75**	1.40	0.33	5.27**	-0.44	-0.15	-2.67*	--	--	--
Family sup.	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Friend sup.	0.77	0.16	3.03**	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Sign. other	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.62	0.13	2.26*	--	--	--
Age	--	--	--	0.33	0.19	3.62**	--	--	--	--	--	--	--	--	--
R2	0.12	--	--	0.14	--	--	0.47	--	--	0.04	--	2.07*	0.04	--	--
F	22.23	--	--	27.20	--	--	139.03	--	--	7.94	--	--	16.82	--	--

** 0.01 level & * 0.05 level

