

**ESTUDIO NEOETIC:**

**'Evaluación de la toma de la toma de decisiones, expectativas y afrontamiento en pacientes con un cáncer avanzado'.**

**Versión:**

V2. 13.05.2019

## INDICE

1. Título
2. Datos de los coordinadores e investigadores
3. Resumen
4. Antecedentes, estado actual del tema y justificación
5. Bibliografía más relevante comentada
6. Hipótesis
7. Objetivos
8. Metodología (Diseño, variables y escalas, recogida y análisis de datos, limitaciones del estudio y plan de contingencia)
9. Plan de trabajo (etapas de desarrollo)
10. Anexos

### 1. Título

ESTUDIO NEOETIC: 'Evaluación de la toma de la toma de decisiones, expectativas y afrontamiento en pacientes con un cáncer avanzado'.

### 2. Datos de los coordinadores e investigadores

2.1. Dra. Paula Jiménez Fonseca. Oncóloga médica. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

2.2. Dra. Caterina Calderón. Psicóloga Clínica. Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología. Facultad de Psicología. Universidad de Barcelona, Barcelona.

2.3. Dr Alberto Carmona-Bayonas. Oncólogo médico. Hospital Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Murcia.

2.4. Dra Teresa García García. Oncóloga médica. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia.

Se ofrecerá participar a **oncólogos médicos del grupo de Bioética de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)** y a aquellos que habían participado en el estudio previo, NEOcoping.

Se intentará contar con **15-20 centros y 20-30 investigadores** con representación de todo el territorio nacional.

### 3. Resumen

El **cáncer** causa un fuerte impacto psicológico y emocional en el paciente, lo que repercute en un cúmulo de aspectos psico-afectivos. **El afrontamiento del cáncer** es un proceso dirigido a manejar las demandas que implica el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad. El **objetivo de NEOetic** es el estudio de las estrategias de afrontamiento, los factores que las modulan (personales, psicológicos, relacionados con la enfermedad y medioambientales), la calidad de vida, las expectativas, la comunicación con su oncólogo para la toma de decisiones sobre un tratamiento antineoplásico en pacientes con un cáncer avanzado no resecable al diagnóstico. La **población objeto de estudio** serán los pacientes con cánceres avanzados irresecables candidatos a recibir tratamiento antineoplásico.

Las **variables o características que se estudiarán** son:

- 1) Demográficas, sociofamiliares y clínico-patológicas relacionadas con el cáncer.
- 2) Relacionadas con factores ambientales y personales, estrategias de afrontamiento, resiliencia, malestar psicológico, apoyo social percibido, espiritualidad y esperanza, variables de personalidad como la satisfacción y calidad de vida.
- 3) Relativas a la relación oncólogo-paciente, expectativas del paciente, papel que desea desempeñar en la toma de decisiones e información que desea recibir, satisfacción con la atención médica y la comunicación del oncólogo, dignidad percibida, temor al pronóstico. Las escalas de comunicación médico-paciente las rellenarán también los oncólogos para conocer las expectativas del oncólogo y del paciente respecto al tratamiento, la atención recibida y la toma de decisión compartida.

### 4. Antecedentes, estado actual del tema y justificación

El estudio sobre el impacto psicológico y social del cáncer ha sido escaso o prácticamente inexistentes en España, a pesar de que el cáncer es la segunda causa de muerte y constituye un problema de salud público que afecta a 50,9% de los hombres y 28,3 de las mujeres en nuestro entorno (SEOM, 2018). Los factores psicosociales tienen una importante repercusión en la **aparición del tumor y en su progresión**, en la **adaptación psicológica al cáncer** (estado emocional, estrategias de afrontamiento, apoyo social, calidad de vida, espiritualidad...), **la calidad asistencial** (atención integral de los pacientes con cáncer y sus familiares, aspectos bioéticos en la toma de decisión compartida...), **en el coste social y asistencial que supone la enfermedad** (bajas médicas, ingresos hospitalarios, coste de los tratamientos...), y **en la morbi-mortalidad por la enfermedad** en sí y/o a consecuencia de las complicaciones derivadas del tratamiento.

#### 4.1. Antecedentes basados en datos del estudio predecesor NEOcoping

Un equipo interdisciplinar de investigadores del Grupo de Cuidados Continuos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) obtuvo en el 2015 la **Beca FSEOM-ONVIDA** (SEOM) con

el proyecto '*Estudio NEOcoping: afrontamiento, calidad de vida y comunicación centrada en el paciente con cáncer en estadio precoz tratado con quimioterapia adyuvante*', aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (**AEMPS**) como estudio **observacional no-EPA** en 2015. En este estudio han participado más de 875 pacientes con cáncer, y 33 profesionales de 17 hospitales de toda la geografía española.

Los principales retos a los que nos hemos tenido que enfrentar han sido: la **falta de instrumentos de evaluación** traducidos y validados al castellano, y los **escasos trabajos clínicos** sobre dichos aspectos realizados por los investigadores en ciencias biomédicas y sociales y menos aún en el contexto del tratamiento adyuvante, población objeto del estudio.

Respecto a la falta de escalas de evaluación apropiadas para el estudio científico de fenómenos en gran parte subjetivos, como el estoicismo o la toma de decisión compartida, hemos tenido que traducir y validar numerosas escalas anglosajonas entre las que destacan:

- **Liverpool Stoicism Scale (LSS)** (Calderón et al., 2017)
- **Functional Assessment of Chronic Illness-Spiritual Well-Being (FACIT-Sp) Scale** (Jimenez-Fonseca et al., 2017)
- **Shared Decision Making Physician's Perspective (SDM-Q-Doc) and Patient (SDM-Q-9)** (Calderon et al., 2017)
- **Decision Regret Scale (DRS)** (Calderon C et al., 2019)
- **Patient-Doctor Relationship Questionnaire (PDRQ-9)**
- **Satisfaction With Life Scale (SWLS)** (Lorenzo Seva U et al., 2019)

Los resultados más relevantes obtenidos por los investigadores del estudio NEOcoping, todos ellos de gran **aplicabilidad clínica**, han sido publicados en revistas indexadas (JCR) de reconocido prestigio, destacando:

1. La **toma de decisión compartida (TDC) médico-paciente**. Se encontró que **los pacientes, tanto jóvenes como mayores deseaban disponer de más información sobre su diagnóstico y tratamiento** (Calderon et al., 2018), en especial, las **mujeres jóvenes con cáncer de mama**, quienes se mostraban más partidarias en formar parte de la TDC y deseaban sentirse más involucradas en el proceso deliberativo (Calderon et al., 2018). Respecto a los **médicos**, las oncólogas proporcionaban más información y se mostraban **más sensibles a las preferencias de los pacientes** que sus homólogos varones; la edad y los años de experiencia del médico no mejoraban sustancialmente sus habilidades en la TDC (Calderon et al., 2017). En general, **el 11% de los médicos y el 19% de los pacientes no estaban satisfechos con la TDC**. Conclusión: Los médicos deben ser conscientes de la importancia del apoyo emocional y las características individuales cuando se comunican opciones de tratamiento, beneficios y efectos adversos de cada alternativa para pacientes oncológicos (Jimenez-Fonseca, et al , 2018).
2. El **estoicismo** mostrando los resultados obtenidos que los **hombres y los pacientes de más edad de nuestra serie nacional tienen casi cinco veces más probabilidad de presentar**

**altas puntuaciones en estoicismo** que las mujeres. El hecho de que el estoicismo esté presente más en hombres ancianos con depresión nos hace pensar que es un **factor de riesgo** más que de protección (Castelo et al., 2018). Conclusión: la **introversión** explicaría parte del estoicismo en los pacientes con cáncer y el estoicismo se asocia con mayor malestar psicológico y puede ser considerado un factor de riesgo (Calderón et al., 2017).

3. La **incidencia de la ansiedad y depresión** en los pacientes con cáncer en quimioterapia adyuvante. Los resultados indican que la **prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con cáncer españoles es muy alta, el 49,8% y 36,5%, respectivamente** (Jimenez-Fonseca, et al., 2018). Las **mujeres jóvenes** presentaron más problemas psicológicos que los hombres y que las personas mayores. También presentaron altas puntuaciones en malestar psicológico, ansiedad y depresión los que estaban en **activo** más que los jubilados, y los **solteros** más que los casados. La esperanza, el optimismo y el apoyo social disminuyen el riesgo de ansiedad y depresión, lo que nos lleva a pensar que se debe prestar más atención a la salud mental en estas personas. Conclusión: estos hallazgos son importantes para los pacientes con cáncer quienes pueden beneficiarse de intervenciones que aumentan los factores psicológicos positivos como la esperanza, el optimismo, y el apoyo social que les permitirán reducir la ansiedad y la depresión (Jimenez-Fonseca, Calderón, et al., 2018) (Jimenez-Fonseca, Calderón, et al., 2018) (Jimenez-Fonseca, Calderón, et al., 2018).
4. La presencia de **problemas funcionales y el malestar psicológico en pacientes con cánceres gastrointestinales**. Nos planteamos comparar el nivel de funcionamiento en individuos con cáncer gástrico (CG) y cáncer colorrectal (CCR) y analizar si el estado físico se puede explicar por el estado psicológico de los pacientes y las estrategias de afrontamiento. Los resultados indican que **los pacientes con CG presentan peor funcionamiento físico que los de CCR** (20% frente a 5%), y **más angustia psicológica y peores estrategias de afrontamiento**. El malestar psicológico y el espíritu de lucha explican el 40% del estado funcional en pacientes con CG, mientras que el malestar psicológico y la desesperanza representaron el 58% del estado funcional de los pacientes con CCR. Conclusión: nuestros hallazgos sugieren que el nivel de funcionamiento afecta a muchos sujetos con CG y revela la importancia de desarrollar intervenciones dirigidas a mejorar las estrategias adaptativas de afrontamiento antes de iniciar el tratamiento adyuvante (Calderón et al., 2018).
5. A pesar de la creciente **población geriátrica** con cáncer y la importancia de comprender cómo puede relacionarse la edad con el ajuste mental y la calidad de vida apenas hay estudios en este sentido. Nuestro objetivo fue **describir las diferencias en las características psicológicas entre los mayores y pacientes adultos con cáncer** y examinar las diferencias en su evolución psicológica durante la quimioterapia (Muñoz-Sánchez et al., 2018). Los resultados indican que el **impacto del diagnóstico fue menos negativo en los pacientes mayores**, sin diferencias en las estrategias de afrontamiento, calidad de vida o búsqueda de apoyo. Respecto a cambios psicológicos desde el comienzo hasta el final del tratamiento

adyuvante, **ambos grupos de edad informaron de más síntomas somáticos, un aumento de la dificultad psicológica, estrategias de afrontamiento reducidas y una disminución significativa en calidad de vida al final de la quimioterapia posoperatoria.** Conclusión: aunque hubo claras diferencias psicológicas entre adultos y pacientes con cáncer de alto nivel, su evolución durante la quimioterapia adyuvante fue similar, con deterioro en la calidad de vida y el afrontamiento. Este impacto tan negativo en el estado psicológico del paciente tras la quimioterapia adyuvante debe tenerse en cuenta al considerar las intervenciones.

6. El **papel mediador de la espiritualidad** en relación con la angustia psicológica y la adaptación a la enfermedad (Jimenez-Fonseca et al., 2017). Los resultados indicaron que la **espiritualidad actúa como mediador parcial entre el malestar psicológico y las estrategias de afrontamiento** (espíritu de lucha, esperanza y evitación cognitiva). Conclusión: destacamos las posibles implicaciones clínicas de la espiritualidad para mejorar la calidad de vida y el ajuste de los pacientes con cáncer siendo la paz y no la fe o trascendencia, la que tuvo mayor influencia positiva en el afrontamiento.
7. **Analizar los factores biopsicosociales que afectan la forma en que los pacientes afrontan el cáncer y el tratamiento adyuvante,** y cómo el estilo de información y la incertidumbre del pronóstico influyen en el afrontamiento (T. García et al. en revisión). Los resultados indican que los pacientes con **cáncer de mama reaccionaron peor al diagnóstico de cáncer** y fueron más propensos a participar en la TDC que los pacientes con CCR ( $p < 0,001$ ). Los participantes con cáncer colorrectal eran mayores y tenían más síntomas físicos y limitaciones funcionales al comienzo del tratamiento adyuvante, mientras que apenas hubo diferencias entre los dos grupos al final de la adyuvancia, en ese momento ambos grupos sufrieron mayores efectos psicológicos y físicos y puntuaron más bajo en las estrategias de afrontamiento, a excepción de la preocupación ansiosa. Conclusión: las **pacientes de cáncer de mama necesitan más tiempo para la toma de decisiones compartida y más apoyo médico y psicológico al comienzo del tratamiento adyuvante.** Los pacientes que reciben quimioterapia complementaria pueden requerir atención psicológica adicional al finalizar el tratamiento.
8. **La influencia del riesgo de desnutrición y síntomas psicológicos, depresión, ansiedad y somatización en la calidad de vida.** Encontramos que todos ellos afectan a la calidad de vida y que son frecuentes en pacientes que inician tratamiento adyuvante. Conclusión: estos resultados tienen interesantes implicaciones, como **procurar que los pacientes con cáncer que inician tratamiento con quimioterapia adyuvante se encuentren en las mejores condiciones físicas y psicológicas.** El riesgo de malnutrición y la presencia de síntomas de depresión, ansiedad y somáticos pueden afectar a la tolerancia y al cumplimiento del tratamiento adyuvante, con riesgo de comprometer la supervivencia.

En conclusión, durante estos dos años de estudio el Grupo de Cuidados Continuos de ***la SEOM, a través del estudio NEOcoping*** ha realizado importantes contribuciones científicas, dando mayor visibilidad a la investigación sobre la calidad asistencial de los enfermos con un cáncer curable.

Deseamos proseguir este trabajo de investigación sobre la esfera biopsicosocial del paciente con cáncer, en el caso de este **nuevo estudio NEOetic** en pacientes con cáncer avanzado inicialmente incurable. Así mismo, queremos correlacionar variables psicológicas, sociofamiliares y asociadas con la comunicación oncólogo paciente con el afrontamiento, la calidad de vida, las expectativas y la satisfacción del paciente.

#### **4.2. Abordaje terapéutico del cáncer avanzado**

En el año 2001, la FDA aprobó el uso de **imatinib para leucemia mieloide crónica**. La aprobación se basó en un pequeño estudio fase I en el que 51 de 53 participantes lograron una respuesta hematológica completa mantenida tras un año de observación (Druker *et al*, 2001). A los 60 meses, la supervivencia global era del 89%, en una patología que previamente se trataba con procedimientos tóxicos y complejos, como el trasplante hematopoyético, o directamente no tenía tratamiento efectivo. Esta experiencia inauguró una nueva era de terapias individualizadas, dirigidas contra alteraciones moleculares del cáncer.

Sin embargo, la experiencia con el desarrollo de imatinib ha podido traer también una **perspectiva excesivamente simplificada y optimista** sobre el desarrollo de nuevas terapias oncológicas (Fleck, 2013), ya que hace que parezca factible desarrollar 'balas mágicas' similares para el resto de tumores. En realidad, con algunas excepciones como los inhibidores de BRAF en melanoma, los inhibidores de EGFR, ALK o ROS1 en cáncer de pulmón o los inhibidores de puntos de control del ciclo inmune, la mayoría de estudios realizados han demostrado justamente lo opuesto: que el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales sigue enfrentándose a múltiples desafíos complejos, desde el punto de vista científico, económico y ético. El problema más evidente es que la curación, o la 'larga supervivencia', sigue sin ser posible para la mayoría de tumores metastásicos más prevalentes, siendo el objetivo la prolongación de la supervivencia, a la vez que se preserva la calidad de vida (Gatenby, 2009). A ello se añade el hecho de que los tumores son muy heterogéneos desde el punto de vista molecular, lo que les permite desarrollar rápidamente resistencias a los nuevos tratamientos. El uso de combinaciones de quimioterapia, o de líneas sucesivas después de la progresión es útil para tratar los tumores refractarios. No obstante, ello acarrea inevitablemente un sucesivo incremento de costes y de toxicidad limitante de dosis, con estas combinaciones. El desarrollo de biomarcadores predictivos o pronósticos podría hacer que los tratamientos fueran más costo-efectivos, pero por diversos motivos, su incorporación a la toma de decisiones está siendo más lenta de lo previsto (Pritzker, 2015).

### 4.3. Expectativas y actitudes de los enfermos oncológicos

La apertura de nuevas vías de investigación contra el cáncer genera habitualmente una **gran expectativa social**, no siendo infrecuente que algunas de estas esperanzas sean atenuadas unos años más tarde, si el ensayo falla, o si el beneficio incremental, siendo real, no tiene la magnitud estimada en un principio (Westphal *et al*, 2000). Los resultados positivos no han ocurrido a la vez en todos los tumores ni en todos los estadios, y no son pocos los pacientes que aún siguen teniendo mal pronóstico, y obtienen un beneficio limitado de los tratamientos que reciben. Así, típicamente se ha considerado que los pacientes al final de la vida rara vez consiguen beneficiarse de alguna manera de los tratamientos antineoplásicos, que además pueden comprometer su calidad de vida de manera grave en caso de eventos adversos (Wright *et al*, 2014; Prigerson *et al*, 2015). Ello ha llevado a algunos autores al **nihilismo terapéutico**, que es una tendencia soterrada desde hace muchos años que consiste en una visión simplificadora y negadora de todo avance dentro de un escenario sutil y complejo (Therapeutic nihilism., 1901). La realidad es que recientemente sí se han aprobado fármacos efectivos para el tratamiento de diversas neoplasias, y el pronóstico en muchos casos ha mejorado substancialmente. Por ejemplo, la combinación de palbociclib y letrozol en cáncer de mama metastásico HER2-negativo mejora la supervivencia libre de progresión frente a letrozol en monoterapia (24.8 versus 14.5 months; hazard ratio [HR] 0.58, IC 95% 0.46-0.72) (Finn *et al*, 2016). Como beneficio añadido, esta combinación evita la toxicidad de la quimioterapia citotóxica, a la vez que duplica los resultados obtenidos previamente. En cáncer de pulmón, el uso de primera línea con pembrolizumab en tumores con expresión de PD-L1  $\geq 50\%$  incrementa la supervivencia global a 25 meses con respecto a la quimioterapia estándar (30 versus 14.2 meses con quimioterapia; HR 0.63, IC 95% 0.47-0.86) (Brahmer *et al*, 2017). En melanoma avanzado, los resultados obtenidos son incuestionables, con una tasa de supervivientes a dos años del 50%, en un escenario en el que previamente no sobrevivía casi ningún paciente (Ugurel *et al*, 2016). En otras ocasiones, el efecto incremental relativamente pequeño logrado con los fármacos ha fomentado el desarrollo de estrategias de tratamiento multidisciplinar que ha mejorado de manera ostensible el pronóstico del cáncer. Por ejemplo, en cáncer de colon avanzado, pero potencialmente resecable, la combinación de tratamientos sistémicos y cirugía de metástasis ofrece la posibilidad de supervivencia superior a 5 años en el 20-30% de los pacientes, frente a unos resultados previos mucho peores (Rees *et al*, 2008).

### 4.4. La dimensión ética de las prioridades sanitarias

Sin embargo, es un hecho incuestionable que tanto la inmunoterapia como las nuevas terapias dirigidas tienen precios exorbitados. El coste anual del tratamiento del cáncer en España es estima en más de 7,000 millones de euros anuales (Agencia EFE), lo que se desvía de otras partidas presupuestarias. Estos precios siguen en la actualidad en escalada, y existen ya fármacos como tisagenlecleucel para los que el precio de una infusión única supera los 400.000 euros. Estos costes incrementales que se desvían de otros objetivos de salud, pueden llevar al límite la sostenibilidad



del sistema nacional de salud, tensionándolo hasta el extremo. La **necesidad de establecer prioridades por cuestiones fármaco-económicas** implica que sea inevitable abordar -mejor antes que después- la dimensión ética de la asistencia a estos enfermos. Una de las preocupaciones es la necesidad de equidad entre usuarios del sistema nacional de salud, y la transparencia en la toma de decisiones sobre políticas públicas de sanidad.

A ello se añade que algunos de estos fármacos (p.e., los antiPD1), aunque siguen teniendo riesgos importantes en una minoría de pacientes, en general **se toleran mucho mejor que la quimioterapia convencional**, por lo que la toxicidad empieza a ser un factor menos relevante en algunos contextos (Pal *et al*, 2018).

En general, una de los principios aceptados por la sociedad es **no** negar la financiación de terapias de última opción efectivas, en el caso de enfermedades que amenazan la vida. Sin embargo, este principio no es absoluto, y choca contra el principio de escasez de recursos, y el de no dedicar gastos irracionales cuando los beneficios esperables van a ser muy escasos. Uno de los argumentos esgrimidos con mayor frecuencia en apoyo de esta tesis es que, los pacientes correctamente informados sobre estos planteamientos, serían los primeros que optarían por estrategias de tratamiento menos onerosas y agresivas. En efecto, los datos procedentes de cohortes de pacientes tratados hace 15-20 años indican que un porcentaje substancial de **enfermos con tumores incurables tiende a sobreestimar sus posibilidad de supervivencia o alberga una expectativa exagerada** sobre el beneficio potencial de la terapia que se les ofrece, lo que en efecto conlleva un cambio de preferencias (Mackillop *et al*, 1988). Entre las posibles razones figuran la comunicación médico-paciente insuficiente, la negación, o el deseo de los pacientes de no recibir un exceso de información negativa (Fried *et al*, 2003). Sin embargo, es un hecho que en la actualidad la eficacia de algunos fármacos con alto impacto presupuestario como, por ejemplo, la terapia con CART-T-cells, no tiene nada que ver con los resultados obtenidos dos décadas antes.

Otro estudio llevado a cabo en una población de pacientes con tumores de pulmón y colon avanzados concluyó que un **porcentaje substancial no comprendía que el tratamiento no iba a ser curativo**, lo que podía haber afectado a su capacidad de realizar decisiones informadas sobre preferencias terapéuticas, incluyendo los cuidados paliativos (Weeks *et al*, 1998, 2012). Sin embargo, nuevamente, estos datos podrían no ser trasportables a la actualidad, dado que los tratamientos, si bien no son curativos, se asocian en ocasiones a incrementos de supervivencia esperados no marginales y en un porcentaje pequeño pero real, a respuestas tan importantes que pueden lograr convertir el cáncer en reseccable y potencialmente curable. Igualmente, la aceptación de la quimioterapia convencional en algunas series se ha realizado sobre la base de expectativas de beneficio que sobrepasan lo que de verdad se puede esperar con el fármaco (Mende *et al*, 2013). Sin embargo, los **subgrupos de enfermos** que afirman tener un **conocimiento bien calibrado del pronóstico y la eficacia del fármaco, siguen aceptando su indicación en ausencia de otras alternativas viables**, a menudo en base a probabilidad de beneficio estadísticamente pequeñas,

pero no nulas. En la medida en que la eficacia de los fármacos va aumentando, la extrapolación en el momento presente de conclusiones extraídas de estudios con tratamientos desfasados, puede no reflejar de forma fiel lo que piensan sobre sus tratamientos los pacientes de hoy día. En este sentido, distintas series indican que la mayoría de pacientes tiende a aceptar tratamientos gravosos si hay alguna, aunque sea mínima, probabilidad de curación, pero que no lo hacen con tanta facilidad si la expectativa es un incremento en la supervivencia, sin curación (Slevin et al, 1990; McQuellon et al, 1995).

#### 4.5. Expectativas de los enfermos que reciben nuevas terapias

Dos décadas después de la realización de alguno de estos estudios sobre **expectativas y preferencias**, la concienciación social sobre el cáncer ha cambiado, y la eficacia de los tratamientos se ha incrementado substancialmente. Varios elementos deben ser tenidos en cuenta en la interpretación de estos estudios con quimioterapia convencional. En primer lugar, **la práctica clínica ha cambiado** con la aparición de tratamientos más eficaces y menos tóxicos en situaciones concretas, lo que obliga a replantear algunos planteamientos. Por ejemplo, hace una década no se aceptaba el inicio de tratamiento antineoplásico en UCI de pacientes con cáncer de pulmón avanzado que debutaban con complicaciones críticas. Sin embargo, en la actualidad es posible administrar a estos pacientes tratamiento antineoplásico para mutaciones específicas a través de sonda nasogástrica o con ventilación mecánica cuando existen opciones reales de supervivencia a medio plazo. En segundo lugar, **las expectativas y preferencias de los pacientes varían en función de variables demográficas, clínicas, oncológicas y psicológicas**. No es lo mismo la preferencia de tratamiento de un adulto joven con hijos menores a su cargo que la de un anciano o una persona sin descendencia. Incluso dentro del mismo grupo, las preferencias de tratamiento pueden variar conforme se percibe más próximo el momento de la muerte. Además, los objetivos de la terapia para cáncer avanzado y su aceptación difieren claramente en función del contexto. Por ejemplo, en el caso del cáncer de colon avanzado, el enfoque es diferente en pacientes con cánceres resecables, potencialmente resecables o irresecables, y los resultados que se obtienen en cada grupo también son diferentes (Van Cutsem *et al*, 2016). Por último, **la estimación del pronóstico por parte del oncólogo es ahora mucho más compleja**, en la medida en que hay pacientes que sobreviven durante periodos de tiempo prolongados, frente a la situación previa en la que no había tratamientos efectivos, y prácticamente ninguno sobrevivía más allá de 1-2 años. Curiosamente esto hace que, si bien es deseable adaptar las decisiones a una estimación individual del pronóstico, en muchas ocasiones esto ya no es posible. En tal caso el peso de la decisión tiene que descansar sobre otros criterios como la calidad de vida, las posibilidades factibles de beneficio, deseos del paciente, etc., pero no tanto de un pronóstico que no se puede estimar ya de manera tan realista.

Si bien es una **obligación ética informar** a los pacientes de manera correcta, para que puedan tomar mejores decisiones autónomas, los argumentos previamente enunciados hacen que no sea

adecuado que la discusión sobre la muerte tenga que ser el eje central, o el único eje, de las conversaciones con el enfermo candidato a una primera línea de tratamiento con inmunoterapia o terapias moleculares dirigidas. Este perfil de paciente no puede equipararse a la definición de enfermo terminal usada en los estudios previamente mencionados, y los tratamientos usados tampoco cumplen la definición de 'paliativos'.

A la vez, es posible sostener la hipótesis de que la inmunoterapia y las nuevas terapias dirigidas han generado **expectativas** exageradas **en la sociedad**, en parte mediadas por unos medios de comunicación proclives a magnificar los resultados de investigaciones preclínicas de alcance limitado, a un público poco informado pero deseoso de escuchar que se ha realizado algún avance, el que sea, en la lucha contra el cáncer. Sin embargo, la información es limitada sobre las preferencias y expectativas sobre terapias novedosas que ya se aplican en práctica clínica con resultados favorables contrastados, tales como la inmunoterapia y las nuevas terapias dirigidas. Tampoco se sabe cómo es la transmisión de información en este colectivo de pacientes, o cómo son sus actitudes, visiones, preocupaciones, expectativas, miedos y esperanzas durante su administración.

#### 4.6. La atracción de las medicinas alternativas

Una parte de la **variabilidad en la preferencia terapéutica** es posible que descansa en elementos psicológicos o cognitivos del paciente, tales como su personalidad, perfil de afrontamiento o actitud general ante la medicina. Las **percepciones y creencias culturales** acerca de los médicos, y otras condiciones sociales externas a la medicina pueden impactar en la asistencia de estos pacientes (Byrne *et al*, 2018). En algunos contextos, el porcentaje de enfermos que rechazan o complementan el tratamiento estándar con pseudoterapias 'complementarias' es elevado. Bajo el paraguas de terapia 'alternativa' se engloba un abanico muy amplio de propuestas caracterizadas por la falta de evidencia acerca de su eficacia. Las terapias alternativas incluyen el uso de plantas medicinales, vitaminas, minerales, probióticos, ozonoterapia, medicina ayurvédica, acupuntura, medicina tradicional china, homeopatía, naturopatía, control de la respiración, taichí, yoga, chi kung, quiropráctica, osteopatía, meditación, masajes, oraciones, dietas especiales, relajación progresiva, imagen guiada, etc. Las encuestas llevadas a cabo en población occidental indican que el 40% de los ciudadanos creen que el cáncer se pueden tratar sólo con terapias alternativas (National Cancer Opinion Survey, Harris Poll on behalf of ASCO, 2018). Ello podría apoyar la hipótesis de que las creencias o las actitudes hacia la asistencia médica no se basan tanto en una mala información directa por parte de los profesionales, sino que se trata de un proceso estructural de la sociedad, que camina hacia un **proceso de credulidad progresiva** con respecto a lo nuevo, a la vez que sospecha de todo lo establecido. En efecto, los datos muestran que el uso de terapias alternativas no es más frecuente en individuos con nivel sociocultural bajo, sino todo lo contrario. Así, los principales usuarios de este tipo de terapias son pacientes jóvenes, con nivel educacional y adquisitivo elevado, que viven en ciudades (Johnson *et al*, 2017; Li *et al*, 2018). Ello sugiere

fuertemente que una de las causas es eminentemente cultural, y se debe a la falta de educación crítica del individuo y a las presiones sociales recibidas. Aunque los pacientes con frecuencia no comunican el uso de medicinas alternativas, la prevalencia en enfermos con cáncer avanzado podría oscilar entre el 14-23% (Li *et al*, 2018). Así, el perfil del usuario de la homeopatía en España es una mujer, de clase media/alta, con estudios superiores universitarios y con una ideología política progresista. Sin embargo, las presiones sociales que sufre el enfermo de su entorno para recibir estas terapias alternativas también tienen un componente cultural, mediado en regiones geográficas concretas. En España el uso es del 5% en el año previo a la encuesta (Cano-Orón *et al*, 2018), pero hay escasez de datos en pacientes que reciben tratamiento antineoplásico, especialmente en un contexto en el que las terapias 'oficiales' son más efectivas, y por tanto, los condicionantes para recurrir a alternativas serían menos atractivos.

Ello ocurre en el contexto en el que un número creciente de series indican que **el uso de terapias 'alternativas' tiene un efecto negativo** en la supervivencia de los pacientes oncológicos. Por ejemplo, un estudio publicado recientemente en *Journal of the National Cancer Institute* concluyó que el uso de medicina alternativa se asocia con un incremento en el riesgo de muerte, con HR 2.50, IC 95%, 1.88-3.27) (Johnson *et al*, 2017). Aunque la información es limitada, y este tipo de análisis de supervivencia son complejos, los mismos resultados se obtienen de manera consistente en otras series (Chang *et al*, 2006; Han *et al*, 2011; Joseph *et al*, 2012). No está clara la causa de este empeoramiento del pronóstico, aunque en parte podría residir en la asociación entre el uso de medicinas alternativas, y el rechazo de las terapias basadas en la evidencia o su inicio tardío (Saquib *et al*, 2012).

#### 4.7. Apoyo social percibido

La **percepción subjetiva del apoyo social** juega un papel importante en el bienestar humano (Fujii & Sato, 2017). El apoyo se puede medir como apoyo social percibido y apoyo social recibido (S. Cohen, Janicki-Deverts, & Miller, 2007). El soporte social percibido es una construcción que se usa para describir apoyo social anticipado en un momento de necesidad en el futuro (Devine, Parker, Fouladi, & Cohen, 2003). El apoyo social recibido se basa en el análisis retrospectiva de apoyo social que nos han dado (Kasparian, McLoone, & Butow, 2009). Varios estudios han demostrado que **el apoyo social percibido está relacionado de manera significativa con la satisfacción vital**, alto afecto positivo y baja angustia psicológica (L. Cohen, Parker, Sterner, & De Moor, 2002). Personas con bajos niveles de apoyo social percibido tienen peor estado mental y físico (S. Cohen *et al.*, 2007). A pesar de la acumulación de evidencia psicológica para el apoyo social percibido, el sustrato neuronal que explica el apoyo social percibido permanece en gran parte desconocido y todavía no se ha estudiado su influencia en el afrontamiento del tratamiento con terapia inmune ni de sus efectos adversos graves.

#### 4.8. Toma de decisiones compartidas paciente-oncólogo

---

La peculiaridad de la comunicación paciente y oncólogo para decidir sobre la conveniencia de iniciar inmunoterapia es que gravitará en torno a un **escenario probabilístico**. La gestión del **riesgo potencial tanto de no beneficio (progresión tumoral) como de toxicidad grave** generará dificultades en algunos pacientes para la toma de decisiones. Esta incertidumbre puede convertirse en el problema esencial y central en pacientes que inician tratamiento adyuvante en un cáncer resecado o inmunoterapia en un cáncer avanzado y conducir a experimentar sensaciones de pérdida de control que pueden tener un efecto negativo sobre el afrontamiento del cáncer y la calidad de vida del paciente. La incertidumbre surge de la incapacidad de predecir con certeza la recaída o progresión, de la percepción amenazante del futuro, o del fracaso a la hora de transmitir una información eficaz sobre la situación del proceso, por la existencia de barreras a la comunicación (conspiración de silencio, bloqueo emocional, nivel cultural, habilidad del profesional...). Numerosos estudios han relacionado la presencia de incertidumbre clínica con mermas en calidad de vida, ansiedad, depresión, y otros efectos negativos.

Además, **paciente y oncólogo interaccionan en dos ámbitos principales: el técnico o instrumental**, y el **centrado en los aspectos emocionales y afectivos del paciente**. Aunque una parte importante de la comunicación se centre en el intercambio detallado de información práctica sobre fármacos, riesgos, toxicidades, etc., el paciente va a sufrir una fuerte reacción emocional ante esa información, y se van a poner sobre la mesa otros aspectos sociales, familiares o afectivos.

En función de diversas variables clínico-patológicas, existe un riesgo estadístico de recaída (adyuvancia) o progresión (inmunoterapia). En la mayoría de las ocasiones, no se puede predecir la eficacia y la toxicidad del tratamiento adyuvante ni de la inmunoterapia. La **comunicación instrumental** es la base de la medicina, y como tal será valorada positivamente por los enfermos y sus familiares. Sin embargo, en oncología, el **componente emocional y/o afectivo** tiene más importancia que en otras especialidades, dadas las connotaciones del cáncer. Aunque ambos aspectos, técnico y emocional, están positivamente correlacionados, los pacientes confieren más importancia al segundo. Curiosamente, esto implica que, con frecuencia, los pacientes no evalúan a sus oncólogos médicos de acuerdo con su habilidad técnica, sino por su competencia emocional al relacionarse con ellos. Dado que los enfermos priorizan la **información emocional**, un tipo de enfoque que se asocia con resultados favorables es la llamada **comunicación centrada en el paciente**, con un componente afectivo y otro participativo. En la práctica, ello implica las siguientes actitudes: 1) que el profesional muestre un componente afectivo (con empatía, preocupación, tono tranquilizador,) y 2) que se tengan en cuenta las preferencias, perspectivas y valores del enfermo, que debe ser involucrado en la decisión sobre el plan de tratamiento, a través de explicaciones sosegadas, uso de preguntas abiertas, etc. Dicho estilo de comunicación puede influir positivamente tanto en el afrontamiento como en la calidad de vida de los enfermos.

En resumen, aunque no haya dos primeras visitas iguales para comunicar la conveniencia de recibir tratamiento adyuvante o inmunoterapia, no cabe duda que la forma en la que el paciente **afronta la enfermedad y la necesidad de tomar decisiones consensuadas** en condiciones de una gran incertidumbre y estrés emocional, marcarán las características de estas primeras visitas con el oncólogo. Así, para que el enfermo pueda implicarse en la decisión de su plan terapéutico habrá que tener en cuenta los posibles estados afectivos (miedo, vulnerabilidad, desesperanza, etc.).

#### 4.9. Justificación del estudio

Como se ha comentado previamente el **estudio NEOcoping**, a través de más de 20 publicaciones en revistas indexadas, ha contribuido a la validación de escalas en el contexto del paciente curado de un cáncer localmente avanzado para el que las guías recogían la utilidad del tratamiento adyuvante. Además, los datos del estudio NEOcoping nos mostraron como influye el tipo de cáncer, la personalidad del paciente, su edad y el contexto sociofamiliar en el afrontamiento, la calidad de vida y la toma de decisiones compartidas médico paciente.

La motivación de llevar a cabo el **estudio NEOetic** en pacientes con un cáncer avanzado incurable es que los datos que tenemos sobre actitudes y expectativas realistas o no de los enfermos se basan en series de pacientes tratados hace 15-20 años en América o en países europeos (no España) que posiblemente no reflejan las condiciones actuales de tratamiento ni cómo afrontan y desean ser informados los pacientes españoles del siglo XXI.

Por tanto, es preciso evaluar lo que está ocurriendo en la actualidad con estos pacientes en nuestro entorno y con tratamiento modernos.

## 5. Bibliografía más relevante comentada

Agencia EFE <https://www.efesalud.com/coste-del-cancer-espana>.

Brahmer J, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S (2017) OA 17.06 Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS $\geq$  50%. *J Thorac Oncol* 12: S1793–S1794.

Bensing, J. (2000). Bridging the gap. *Patient Education and Counseling*, 39(1), 17–25. [http://doi.org/10.1016/S0738-3991\(99\)00087-7](http://doi.org/10.1016/S0738-3991(99)00087-7)

Byrne J, Campbell H, Gilchrist M, Summersby E, Hennessy B (2018) Barriers to care for breast cancer: A qualitative study in Ireland. *Eur J Cancer Care (Engl)* 27: e12876.

Cano-Orón L, Mendoza-Poudereux I, Moreno-Castro C (2018) Perfil sociodemográfico del usuario de la homeopatía en España. *Atención Primaria*.

Conley, C. C., Bishop, B. T., & Andersen, B. L. (2016). Emotions and Emotion Regulation in Breast Cancer Survivorship. <http://doi.org/10.3390/healthcare4030056>

Chang EY, Glissmeyer M, Tonnes S, Hudson T, Johnson N (2006) Outcomes of breast cancer in patients who use alternative therapies as primary treatment. *Am J Surg* 192: 471–473.

Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G (2016) ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27: 1386–1422.

Derogatis, L. R. (2001). *BSI 18, Brief Symptom Inventory 18: Administration, scoring and procedures manual*. Minneapolis: NCS Pearson, Inc.

Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R,

- Ohno-Jones S (2001) Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 344: 1031–1037.
- Duc, S., Rainfray, M., Soubeyran, P., Fonck, M., Blanc, J. F., Ceccaldi, J., ... Brouste, V. (2017). Predictive factors of depressive symptoms of elderly patients with cancer receiving first-line chemotherapy, *21*(February 2016), 15–21. <http://doi.org/10.1002/pon.4090>
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S (2016) Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 375: 1925–1936.
- Fleck LM (2013) “Just caring”: can we afford the ethical and economic costs of circumventing cancer drug resistance? *J Pers Med* 3: 124–143.
- Fried TR, Bradley EH, O’Leary J (2003) Prognosis Communication in Serious Illness: Perceptions of Older Patients, Caregivers, and Clinicians. *J Am Geriatr Soc* 51: 1398–1403, doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51457.x.
- Gatenby RA (2009) A change of strategy in the war on cancer. *Nature* 459: 508.
- Girgis, A., Smith, A. B., & Durcinoska, I. (2017). Screening for distress in survivorship. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 1. <http://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000328>
- Han E, Johnson N, DelaMelena T, Glissmeyer M, Steinbock K (2011) Alternative therapy used as primary treatment for breast cancer negatively impacts outcomes. *Ann Surg Oncol* 18: 912–916.
- Horstmann, E., Ms, M., Grochow, L., Shimizu, K., Nakaya, N., Akechi, T., ... Uchitomi, Y. (2012). Clinical biopsychosocial risk factors for depression in lung cancer patients : a comprehensive analysis using data from the Lung Cancer Database Project, 1300–1306. <http://doi.org/10.1093/annonc/mds061>
- Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB (2017) Use of alternative medicine for cancer and its impact on survival. *JNCI J Natl Cancer Inst* 110: 121–124.
- Joseph K, Vrouwe S, Kamruzzaman A, Balbaid A, Fenton D, Berendt R, Yu E, Tai P (2012) Outcome analysis of breast cancer patients who declined evidence-based treatment. *World J Surg Oncol* 10: 118.
- Kaasa, S., Bjordal, K., Aaronson, N., Moum, T., Wist, E., Hagen, S., & Kvikstad, A. (1995). The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy. *European Journal of Cancer*, 31(13), 2260–2263.
- Krebber, A. M. H., Buffart, L. M., Kleijn, G., Riepma, I. C., de Bree, R., Leemans, C. R., ... Verdonck-de Leeuw, I. M. (2014). Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psycho-Oncology*, 23(2), 121–130. <http://doi.org/10.1002/pon.3409>
- Lang, H., France, E., Williams, B., Humphris, G., & Wells, M. (2013). The psychological experience of living with head and neck cancer : a systematic review and meta-synthesis, *2663*(July), 2648–2663.
- Li C, Hansen RA, Chou C, Calderón AI, Qian J (2018) Trends in botanical dietary supplement use among US adults by cancer status: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2014. *Cancer* 124: 1207–1215.
- Mackillop WJ, Stewart WE, Ginsburg AD, Stewart SS (1988) Cancer patients perceptions of their disease and its treatment. *Br J Cancer* 58: 355.
- McQuellon RP, Muss HB, Hoffman SL, Russell G, Craven B, Yellen SB (1995) Patient preferences for treatment of metastatic breast cancer: a study of women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 13: 858–868.
- Mende M, Trautmann K, Rentsch A, Hornemann B, Schuler US, Ehninger G, Folprecht G (2013) Patients’ perspectives on palliative chemotherapy of colorectal and non-colorectal cancer: a prospective study in a chemotherapy-experienced population. *BMC Cancer* 13: 66.
- National Cancer Opinion Survey, Harris Poll on behalf of ASCO, 2018.
- Pal SK, Hoffman-Censits J, Zheng H, Kaiser C, Tayama D, Bellmunt J (2018) Atezolizumab in Platinum-treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Clinical Experience from an Expanded Access Study in the United States. *Eur Urol* 73: 800–806.
- Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, Garrido MM, Reid MC, Berlin DA, Adelson KB (2015) Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol* 1: 778–784.
- Pritzker KPH (2015) Predictive and prognostic cancer biomarkers revisited.
- Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O’rourke T, John TG (2008) Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 247: 125–135.
- Rodenburg-Vandenbussche, S., Pieterse, A. H., Kroonenberg, P. M., Scholl, I., van der Weijden, T., Luyten, G. P. M., ... Stiggelbout, A. M. (2015). Dutch Translation and Psychometric Testing of the 9-Item Shared

Decision Making Questionnaire (SDM-Q-9) and Shared Decision Making Questionnaire-Physician Version (SDM-Q-Doc) in Primary and Secondary Care. *PLOS ONE*, 10 (7), e0132158. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0132158>

Saquib J, Parker BA, Natarajan L, Madlensky L, Saquib N, Patterson RE, Newman VA, Pierce JP (2012) Prognosis following the use of complementary and alternative medicine in women diagnosed with breast cancer. *Complement Ther Med* 20: 283–290.

SEOM. (2018). *Las cidras del cáncer en España 2018*. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica.

Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ, Downer SM (1990) Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *Bmj* 300: 1458–1460.

Simon, D., Schorr, G., Wirtz, M., Vodermaier, A., Caspari, C., Neuner, B., ... Härter, M. (2006). Development and first validation of the shared decision-making questionnaire (SDM-Q). *Patient Education and Counseling*, 63(3), 319–327. <http://doi.org/10.1016/j.pec.2006.04.012>

Scholl, I., Kriston, L., Dirmaier, J., Buchholz, A., & Härter, M. (2012). Development and psychometric properties of the Shared Decision Making Questionnaire – physician version (SDM-Q-Doc). *Patient Education and Counseling*, 88(2), 284–290. <http://doi.org/10.1016/j.pec.2012.03.005>

Therapeutic nihilism. (1901) *J Am Med Assoc* XXXVI: 39.

Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A, Larkin J, Long G V, Lorigan P, McArthur GA, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, Garbe C (2016) Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of novel therapies. *Eur J Cancer* 53: 125–134, doi:10.1016/j.ejca.2015.09.013.

Watson, M., Law, M. G., Santos, M. dos, Greer, S., Baruch, J., & Bliss, J. (1994). The Mini-MAC. *Journal of Psychosocial Oncology*, 12(3), 33–46. [http://doi.org/10.1300/J077V12N03\\_03](http://doi.org/10.1300/J077V12N03_03)

Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, Finkelmann MD, Mack JW, Keating NL, Schrag D (2012) Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med* 367: 1616–1625.

Weeks JC, Cook EF, O'day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D, Harrell FE, Kussin P, Dawson N V, Connors Jr AF (1998) Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. *Jama* 279: 1709–1714.

Westphal JR, Ruiter DJ, De Waal RMW (2000) Anti-angiogenic treatment of human cancer: Pitfalls and promises. *Int J cancer* 86: 870–873.

Wright AA, Zhang B, Keating NL, Weeks JC, Prigerson HG (2014) Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *Bmj* 348: g1219.

## 5.1. Publicaciones más relevantes del estudio NEOcoping

1. Calderon, C., Ferrando, P. J., Carmona-Bayonas, A., Lorenzo-Seva, U., Jara, C., Beato, C., ... Jimenez-Fonseca, P. (2017). Validation of SDM-Q-Doc Questionnaire to measure shared decision-making physician's perspective in oncology practice. *Clinical and Translational Oncology*, 19(11). <http://doi.org/10.1007/s12094-017-1671-9>
2. Calderón, C., Ferrando, P. J., Lorenzo-Seva, U., Carmona-Bayonas, A., Jara, C., De La Peña, F. A., ... Jiménez-Fonseca, P. (2017). Psychometric properties of liverpool stoicism scale (LSS) in a cohort of patients with resected cancer in adjuvant treatment. *Anales de Psicología*, 33(3). <http://doi.org/10.6018/analesps.33.3.277061>
3. Calderon, C., Jiménez-Fonseca, P., Ferrando, P. J., Jara, C., Lorenzo-Seva, U., Beato, C., ... Carmona-Bayonas, A. (2018). Psychometric properties of the Shared Decision-Making Questionnaire (SDM-Q-9) in oncology practice. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. <http://doi.org/10.1016/j.ijchp.2017.12.001>
4. Calderón, C., Jimenez-Fonseca, P., Jara, C., Hernández, R., Martínez de Castro, E., Varma, S., ... Carmona-Bayonas, A. (2018). Comparison of coping, psychological distress, and level of functioning in patients with gastric and colorectal cancer prior to adjuvant chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*.
5. Castelo, B., Palao, Á., Carmona-Bayonas, A., Jiménez Fonseca, P., Jara, C., Ayala de la Peña, F., ... Calderón Garrido, C. (2018). Estoicismo frente al cáncer: riesgo o protección, 10–22. <http://doi.org/10.5209/PSIC.59171>
6. Jimenez-Fonseca, P., Calderon, C., Carmona-Bayonas, A., Muñoz, M. M., Hernández, R., Mut Lloret, M., ... Jara, C. (2018). The relationship between physician and cancer patient when initiating adjuvant treatment and its association with sociodemographic and clinical variables. *Clinical and Translational Oncology*. <http://doi.org/10.1007/s12094-018-1870-z>



7. Jimenez-Fonseca, P., Calderón, C., Hernández, R., Ramón Y Cajal, T., Mut, M., Ramchandani, A., ... Carmona-Bayonas, A. (2018). Factors associated with anxiety and depression in cancer patients prior to initiating adjuvant therapy. *Clinical and Translational Oncology*. <http://doi.org/10.1007/s12094-018-1873-9>
8. Jimenez-Fonseca, P., Lorenzo-Seva, U., Ferrando, P. J., Carmona-Bayonas, A., Beato, C., García, T., ... Calderon, C. (2017). The mediating role of spirituality (meaning, peace, faith) between psychological distress and mental adjustment in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. <http://doi.org/10.1007/s00520-017-3969-0>
9. Muñoz-Sánchez, M. M., Calderon, C., Jimenez-Fonseca, P., Soriano-Rodríguez, M. C., Jara, C., García-García, T., ... Carmona-Bayonas, A. (2018). Prospective analysis of psychological differences between adult and elderly cancer patients during postoperative adjuvant chemotherapy. *Clinical and Translational Oncology*. <http://doi.org/10.1007/s12094-018-1901-9>
10. Calderon C, Carmona-Bayonas A, Beato C, Ghanem I, Hernandez R, Majem M, Rosa Diaz A, Higuera O, Mut Lloret M, Jimenez-Fonseca P. Risk of malnutrition and emotional distress as factors affecting health-related quality of life in patients with resected cancer. *Clin Transl Oncol*. 2018 Oct 3. doi: 10.1007/s12094-018-1954-9.
11. Calderon C, Ferrando PJ, Lorenzo-Seva U, Higuera O, Ramon Y Cajal T, Rogado J, Mut-Lloret M, Rodriguez-Capote A, Jara C, Jimenez-Fonseca P. Validity and Reliability of the Decision Regret Scale in Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2019 Jan 10. pii: S0885-3924(18)31086-8. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.11.017.
12. Lorenzo-Seva U, Calderon C, Ferrando PJ, Del Mar Muñoz M, Beato C, Ghanem I, Castelo B, Carmona-Bayonas A, Hernández R, Jiménez-Fonseca P. Psychometric properties and factorial analysis of invariance of the Satisfaction with Life Scale (SWLS) in cancer patients. *Qual Life Res*. 2019 Jan 14. doi: 10.1007/s11136-019-02106-y.
13. Caterina Calderon, Alberto Carmona-Bayonas, Raquel Hernandez, Beatriz Castelo, Sonal Varma, Olga Donnay, David Gomez, Paula Jimenez-Fonseca. Incidence of sleep problems and their mediating role on depression and anxious preoccupation in patients with resected, non-advanced cancer: data from NEOcoping study. *Clin Transl Oncol*. 2019 Feb 2. doi: 10.1007/s12094-018-02018-2. [Epub ahead of print]
14. Calderon C, Carmona-Bayonas A, Jara C, Beato C, Mediano M, Ramón y Cajal T, Carmen Soriano M, Jiménez-Fonseca P. Emotional functioning to screen for psychological distress in breast and colorectal cancer patients prior to adjuvant treatment initiation. *Eur J Cancer Care*. 2019:e13005. doi: 10.1111/ecc.13005. [Epub ahead of print]
15. Calderon C, Carmona-Bayonas A, Hernández R, Ghanem I, Castelo B, Martinez de Castro E, Ferreira E, Ciria L, Muñoz M, Jimenez-Fonseca P. Effects of pessimism, depression, fatigue, and pain on functional health-related quality of life in patients with resected non-advanced breast cancer. *Breast*. 2019;44:108-112. doi: 10.1016/j.breast.2019.01.012.

## 5.2. Publicaciones más relevantes sobre los síntomas psicológicos asociados con el tratamiento antineoplásico

- Bang, Y.-J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A., ... Kang, Y.-K. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 376(9742), 687–697. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
- Caraceni, A., Gangeri, L., Martini, C., Belli, F., Brunelli, C., Baldini, M., ... Cascinelli, N. (1998). Neurotoxicity of interferon- $\alpha$  in melanoma therapy. *Cancer*, 83(3), 482–489.
- Chalise, B. K., Ma, W.-K., Zhang, Y. D., Suraweera, H. A., & Amin, M. G. (2013). Optimum performance boundaries of OSTBC based AF-MIMO relay system with energy harvesting receiver. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 61(17), 4199–4213.
- Cohen, L., Parker, P. A., Sterner, J., & De Moor, C. (2002). Quality of life in patients with malignant melanoma participating in a phase I trial of an autologous tumour-derived vaccine. *Melanoma Research*, 12(5), 505–11. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394193>
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G. E. (2007). Psychological Stress and Disease. *JAMA*, 298(14), 1685. <http://doi.org/10.1001/jama.298.14.1685>
- Conley, C. C., Bishop, B. T., & Andersen, B. L. (2016). Emotions and Emotion Regulation in Breast Cancer Survivorship. <http://doi.org/10.3390/healthcare4030056>
- Devine, D., Parker, P. A., Fouladi, R. T., & Cohen, L. (2003). The association between social support, intrusive thoughts, avoidance, and adjustment following an experimental cancer treatment. *Psycho-Oncology*, 12(5), 453–462. <http://doi.org/10.1002/pon.656>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-

- analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446–457.
- Drake, C. G., Lipson, E. J., & Brahmer, J. R. (2014). Breathing new life into immunotherapy: review of melanoma, lung and kidney cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 11(1), 24.
- Duc, S., Rainfray, M., Soubeyran, P., Fonck, M., Blanc, J. F., Ceccaldi, J., ... Brouste, V. (2017). Predictive factors of depressive symptoms of elderly patients with cancer receiving first-line chemotherapy, 21(February 2016), 15–21. <http://doi.org/10.1002/pon.4090>
- Fujii, M., & Sato, T. (2017). Defining the role of Lgr5+ stem cells in colorectal cancer: from basic research to clinical applications. *Genome Medicine*, 9(1), 66. <http://doi.org/10.1186/s13073-017-0460-y>
- Girgis, A., Smith, A. B., & Durcinoska, I. (2017). Screening for distress in survivorship. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 1. <http://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000328>
- Horstmann, E., Ms, M., Grochow, L., Shimizu, K., Nakaya, N., Akechi, T., ... Uchitomi, Y. (2012). Clinical biopsychosocial risk factors for depression in lung cancer patients : a comprehensive analysis using data from the Lung Cancer Database Project, 1300–1306. <http://doi.org/10.1093/annonc/mds061>
- Jimenez-Fonseca, P., Calderón, C., Hernández, R., Ramón Y Cajal, T., Mut, M., Ramchandani, A., ... Carmona-Bayonas, A. (2018). Factors associated with anxiety and depression in cancer patients prior to initiating adjuvant therapy. *Clinical and Translational Oncology*. <http://doi.org/10.1007/s12094-018-1873-9>
- Kasparian, N. A., McLoone, J. K., & Butow, P. N. (2009). Psychological Responses and Coping Strategies Among Patients With Malignant Melanoma. *Archives of Dermatology*, 145(12). <http://doi.org/10.1001/archdermatol.2009.308>
- Kilpatrick, D. G., Koenen, K. C., Ruggiero, K. J., Acierno, R., Galea, S., Resnick, H. S., ... Gelernter, J. (2007). The Serotonin Transporter Genotype and Social Support and Moderation of Posttraumatic Stress Disorder and Depression in Hurricane-Exposed Adults. *American Journal of Psychiatry*, 164(11), 1693–1699. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06122007>
- Krebber, A. M. H., Buffart, L. M., Kleijn, G., Riepma, I. C., de Bree, R., Leemans, C. R., ... Verdonck-de Leeuw, I. M. (2014a). Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psycho-Oncology*, 23(2), 121–130. <http://doi.org/10.1002/pon.3409>
- Krebber, A. M. H., Buffart, L. M., Kleijn, G., Riepma, I. C., de Bree, R., Leemans, C. R., ... Verdonck-de Leeuw, I. M. (2014b). Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psycho-Oncology*, 23(2), 121–130. <http://doi.org/10.1002/pon.3409>
- Lambert, S., Bellamy, T., & Girgis, A. (2018). Routine assessment of unmet needs in individuals with advanced cancer and their caregivers: A qualitative study of the palliative care needs assessment tool (PC-NAT). *Journal of Psychosocial Oncology*, 36(1), 82–96.
- Lang, H., France, E., Williams, B., Humphris, G., & Wells, M. (2013). The psychological experience of living with head and neck cancer : a systematic review and meta-synthesis, 2663(July), 2648–2663.
- Leonard, B., & Maes, M. (2012). Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(2), 764–785.
- Maes, M. (1995). Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 19(1), 11–38.
- Maes, M., Berk, M., Goehler, L., Song, C., Anderson, G., Galecki, P., & Leonard, B. (2012). Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Medicine*, 10(1), 66.
- Murri, M. B., Pariante, C., Mondelli, V., Masotti, M., Atti, A. R., Mellacqua, Z., ... Zanetidou, S. (2014). HPA axis and aging in depression: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 41, 46–62.
- Nijm, J., Kristenson, M., Olsson, A. G., & Jonasson, L. (2007). Impaired cortisol response to acute stressors in patients with coronary disease. Implications for inflammatory activity. *Journal of Internal Medicine*, 262(3), 375–384.
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), 464–468.
- Postow, M. A., Callahan, M. K., & Wolchok, J. D. (2015). Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 33(17), 1974.
- Postow, M. A., Chesney, J., Pavlick, A. C., Robert, C., Grossmann, K., McDermott, D., ... Agarwala, S. S. (2015). Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *New England Journal of Medicine*, 372(21), 2006–2017.
- Raison, C. L., Borisov, A. S., Woolwine, B. J., Massung, B., Vogt, G., & Miller, A. H. (2010). Interferon- $\alpha$  effects on diurnal hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and

behavior. *Molecular Psychiatry*, 15(5), 535.

Raison, C. L., Dantzer, R., Kelley, K. W., Lawson, M. A., Woolwine, B. J., Vogt, G., ... Miller, A. H. (2010). CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- $\alpha$ : relationship to CNS immune responses and depression. *Molecular Psychiatry*, 15(4), 393.

Reyes-Vázquez, C., Prieto-Gómez, B., & Dafny, N. (2012). Interferon modulates central nervous system function. *Brain Research*, 1442, 76–89.

Sathyanarayanan, V., & Neelapu, S. S. (2015). Cancer immunotherapy: Strategies for personalization and combinatorial approaches. *Molecular Oncology*, 9(10), 2043–2053.

Shafer-Weaver, K., Anderson, M., Malyguine, A., & Hurwitz, A. A. (2007). T cell tolerance to tumors and cancer immunotherapy. In *Immune-Mediated Diseases* (pp. 357–368). Springer.

Thumar, J. R., & Kluger, H. M. (2010). Ipilimumab: a promising immunotherapy for melanoma. *Oncology*, 24(14), 1280.

Wachholz, S., EBlinger, M., Plümper, J., Manitz, M.-P., Juckel, G., & Friebe, A. (2016). Microglia activation is associated with IFN- $\alpha$  induced depressive-like behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, 55, 105–113.

Wichers, M., & Maes, M. (2002). The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(4), 375–388.

Zhu, C.-B., Blakely, R. D., & Hewlett, W. A. (2006). The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 31(10), 2121.

## 6. Hipótesis

Nuestra **hipótesis** es que, en pacientes con un cáncer avanzado e incurable de inicio:

1. el **nivel de depresión y ansiedad** aumenta durante el tratamiento a largo plazo con inmunoterapia y tratamiento antineoplásico
2. diferentes **aspectos socioeconómicos** (sexo, edad, estado familiar, educación, situación económica) influyen en el malestar psicológico durante el tratamiento antineoplásico
3. un mayor **apoyo social** se asociará con un mejor ajuste (a saber, menos síntomas depresivos y de ansiedad) durante el tratamiento antineoplásico
4. una **mejor comunicación e información durante la toma de decisiones compartida** paciente-oncólogo se asociará con un mejor ajuste durante el tratamiento antineoplásico
5. los pacientes y en menor medida sus médicos tienen **expectativas elevadas** sobre el tratamiento antineoplásico, especialmente en el caso de la inmunoterapia y los fármacos frente a dianas moleculares, que posiblemente sobrepasan al efecto real de estos fármacos
6. **las expectativas elevadas** sobre el efecto del tratamiento **ayudan a mantener la esperanza** en una situación con opciones realistas de supervivencia a medio plazo
7. **mantener la esperanza** de los enfermos con cáncer avanzado no supone en la mayoría de las ocasiones una **toma de decisión** inapropiada, sino que al contrario impacta positivamente en su afrontamiento del cáncer y se asocia con menores niveles de estrés emocional, mayor satisfacción con el tratamiento recibido, y mejor calidad de vida de los enfermos.
8. las **actitudes y preferencias de los pacientes** dependen de variables demográficas, oncológicas y psicológicas.

9. el **uso de pseudoterapias** no es elevado en esta población de pacientes oncológicos que reciben tratamientos antineoplásicos punteros, pero ello depende de una mezcla de rasgos de personalidad, y de presiones externas.

## 7. Objetivos

1. Identificar los **factores de riesgo y preventivos** (sociodemográficos, clínicos y psicológicos) que influyen en el **afrontamiento del cáncer, la calidad de vida, la comunicación médico-paciente y las expectativas** respecto al tratamiento.
2. Conocer el acceso, características y magnitud del beneficio clínico de los tratamientos neoplásicos.
3. Estudiar las **expectativas de médicos y pacientes** sobre el beneficio de los tratamientos antineoplásicos, inmunoterapia y nuevas terapias dirigidas
4. Medir la **sobre-expectativa** respecto a la magnitud real de beneficio.
5. Conocer el **grado de adecuación entre preferencia y beneficio real**.
6. Evaluar el **impacto de los perfiles de información** del oncólogo, las **expectativas** y la **esperanza** en el **malestar psicológico, afrontamiento, dignidad, satisfacción con la asistencia sanitaria y la vida, toma de decisiones compartidas y calidad de vida**.
7. Identificar psicométricamente qué subgrupo de pacientes requieren un perfil de comunicación diferente del que se le ha ofrecido.
8. Describir el **uso de terapias alternativas** en estos pacientes.
9. Conocer los **factores educacionales, cognitivos y presiones** que llevan a pacientes a recibir este tipo de terapias.

## 8. Metodología

### 8.1. Diseño

El presente estudio es de tipo **prospectivo, observacional, analítico con carácter transversal y longitudinal**. Se presentará a la AEMPS para que se le otorgue un código y una clasificación y a un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de referencia, CEIC del Hospital Universitario Central de Asturias y está avalado por el Grupo de Bioética de la SEOM.

Se analizará una muestra de pacientes oncológicos que cumplan criterios de inclusión en el periodo de tiempo determinado para el estudio, en quienes se estudiarán los factores clínicos y psicológicos implicados en el afrontamiento del cáncer, la calidad de vida, las expectativas sobre el tratamiento y la relación oncólogo paciente.

Se realizarán dos evaluaciones: al inicio y en el momento de la primera evaluación de respuesta mediante un estudio de imagen, habitualmente una tomografía computerizada (TC) o una tomografía por emisión de positrones (PET).

## 8.2. Objeto de estudio

---

La **población** objeto del estudio **incluye**:

- Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer no hematológico estadio localmente avanzado irresecable o avanzado.
- Edad  $\geq 18$  años.
- El paciente acude a 1ª visita o ha acudido en el mes previo al servicio de Oncología Médica para la toma de decisión sobre tratamiento antineoplásico en primera línea.
- El paciente acepta participar en el estudio y firma el consentimiento informado, según corresponda, antes de iniciar los procedimientos específicos del protocolo.

Se **excluirán**:

- Pacientes con condiciones físicas, comorbilidad o/y edad, que supongan una contraindicación, a criterio del oncólogo tratante, para incluirlos en el estudio.
- Pacientes que hayan recibido un tratamiento oncológico en los 2 años previos por otro cáncer avanzado. Se pueden incluir pacientes tratados por el cáncer actual u otro en estadios no avanzados resecables.
- Condición personal, psicológica, familiar, sociológica, geográfica y/o médica subyacente que pueda obstaculizar, a criterio del oncólogo, la capacidad del paciente para participar en el estudio.

## 8.3. Variables

---

**Datos sociodemográficos** para caracterizar la muestra. Estos datos incluyen: sexo, edad, nacionalidad, origen, estado civil, número de hijos, nivel de estudios, situación laboral y cuidador principal. Se recoge el uso de **pseudoterapias**, tipos y los motivos o presiones que reciben los enfermos para su empleo y la práctica de ejercicio físico.

Los cuestionarios aplicados serán los siguientes:

**Mini-Mental Adjustment to Cancer (MINI-MAC)** (Watson et al., 1994) es una escala para evaluar el estilo de afrontamiento del cáncer, consta de 28 ítems y evalúa cinco factores: espíritu de lucha, desesperanza, preocupación ansiosa, evitación cognitiva, y fatalismo.

**Brief Symptom Inventory-18 (BSI-18)** (Derogatis, 2001) es un cuestionario breve de 18 ítems a los que se responde con una escala de Likert y ayuda a evaluar el malestar psicológico, la ansiedad, la depresión y la somatización. El BSI-18 nos proporciona información sobre el nivel de sufrimiento psicológico del paciente con cáncer

**European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life- C30 (EORTC-QLQ-C30)** (Kaasa et al., 1995) es uno de los cuestionarios más utilizados para medir la percepción de calidad de vida y bienestar de los pacientes con cáncer, la escala hace especial énfasis en aspectos relacionados con la calidad de vida de los pacientes que padecen esta patología. Es una

escala de 30 ítems que evalúa el estado global de salud, el área de funcionamiento (función física, actividades cotidianas, rol emocional, función cognitiva y función social) y área de síntomas (fatiga, dolor, náuseas y vómitos, disnea, insomnio, anorexia, estreñimiento, diarrea e impacto económico).

**Duke-UNC-11** (Broadhead et al., 1988) es un cuestionario que consta de 11 ítems que evalúan el apoyo social instrumental (recibir información, consejo o guía) y el apoyo social afectivo (expresiones de amor, aprecio, simpatía hacia el paciente). El apoyo social se considera una variable mediadora fundamental en el proceso de estrés en las personas que padecen cáncer.

**Brief Resilient Coping Scale (BRCS)** (Sinclair and Wallston, 2004) y **Satisfaction With Life Scale (SWLS)** (Diener et al., 1985) son dos escalas breves con sólo 4 ítems y 5 ítems, respectivamente que evalúan la resiliencia y la satisfacción con la vida, es decir, los recursos personales y factores contextuales que ayudan a la persona con cáncer a adaptarse de forma positiva a la situación que está viviendo, y analizan el componente subjetivo de bienestar con la vida.

**Trust in Oncologist Scale-short form (TiOs-SF)** (Hall et al., 2002) es una escala breve de 5 ítems que evalúa la confianza que siente el paciente con cáncer en las explicaciones que le proporciona el médico respecto a su enfermedad y tratamiento.

**Preocupación (CWQ-FoR)** (Lerman et al., 1994) es una escala breve de 6 ítems que mide el miedo a la recurrencia del cáncer y el impacto de esta preocupación en el funcionamiento diario, es una de las principales preocupaciones existencia de los pacientes que padecen esta enfermedad.

**Herth Hope Scale (HHS)** (Hert, 1992) y **Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)** (Peterman et al., 2002) son dos cuestionarios de 12 ítems cuyo objetivo es evaluar la esperanza y la espiritualidad en los pacientes con cáncer. Ambos conceptos (esperanza y espiritualidad) son sentimientos multidimensionales dinámicos que se caracterizan por la fortaleza y confianza que muestra el paciente en sí mismo y/o en el equipo médico para sobrellevar su situación de incerteza.

En el protocolo se incluye un conjunto de escalas extraídas del artículo muy citado de Weeks (2012) sobre las expectativas del paciente con cáncer. Son 24 ítems que evalúan aspectos como la satisfacción en la comunicación entre médico-paciente (**Consumer Assessment of Healthcare Providers and Systems, CAHPS** y **clinician-patient therapeutic relationship, STAR**) sobre los efectos del tratamiento, sobre las expectativas que tiene el paciente de curarse, alargar la vida y/o presentar efectos secundarios producidos por el tratamiento (**SWPD y EIT**), la incertidumbre (**Mishel Uncertainty in Illness Scale-Community form, MUIS-C**) y el papel que quisiera adoptar el paciente en la toma de decisiones respecto a su tratamiento (**Control Preferences Scale, CPS**). Estas mismas escalas son aplicadas al médico. De este modo podemos evaluar las expectativas del oncólogo y del paciente respecto al tratamiento, la atención recibida y la toma de decisión compartida.

**Bienestar (WHO)** es una escala de 5 ítems que mide el bienestar del paciente y la satisfacción del paciente con la vida.

**Palliative Patients' Dignity Scale (PPDS)** (Chochinov, 2002) es una escala breve de 9 ítems que evalúa la preservación de la dignidad, entendida como sentirse respetado por los demás, respetarse a sí mismo y la calidad en un sentido de virtud intrínseca al derecho de la "persona" a la seguridad y a la paz para decidir el cómo quiere sentirse tratado.

El oncólogo recogerá variables sobre el cáncer y el tratamiento y el equipo coordinador la clasificación CEBM del tratamiento.

Los cuestionarios fundamentales se repetirán a los 2-3 meses para conocer la evolución psicológica y de las principales variables (afrontamiento, expectativas, esperanza) en el tiempo.

#### 8.4. Recogida y análisis de datos

---

La **recogida de datos de forma sistemática**, se llevará a cabo en una **web** con un programa informático específico para el proyecto que incluya todas las variables clínico-patológicas, sociodemográficas, personales, ambientales y los cuestionarios, así como un registro de la evolución del paciente en la visita de seguimiento.

En todos los casos se entregará una hoja con la información para el paciente ([ver anexo 1](#)), se aclararán todas las dudas tras lo que se obtendrá el **consentimiento informado** por escrito ([ver anexo 2](#)) para la inclusión de los pacientes en el estudio. Éste se llevará a cabo según los requerimientos expresados en las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en la International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences –CIOMS-, Ginebra, 1991), así como la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, Octubre de 2008), que define los principios que deben ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en la investigación.

**El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal** de todos los participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley orgánica de Protección de Datos (LOPD) 2018, en vigor desde el 25 de mayo, basada en el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) europeo requiriendo una aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de referencia.

#### 8.5. Tamaño Muestral

---

El tamaño muestral mínimo requerido para llevar a cabo este estudio se estima en 347 pacientes teniendo en cuenta un nivel de significación  $\alpha$  (dos colas) de 0.05, un poder estadístico  $1-\beta= 0.8$ , y un coeficiente de correlación ( $r$ ) de al menos 0.15 (considerado clínicamente relevante). A ello se añade un 20% de pérdidas estimadas de seguimiento, por lo que se estima un tamaño muestral final de **416 pacientes**. Dado que se incluirá una **muestra heterogénea de pacientes y tumores**

y un gran número de cuestionarios sería recomendable alcanzar al menos 3 veces la muestra predeterminada,  $416 \times 3 = 1248$  pacientes.

## 8.6. Análisis Estadístico

Se llevará a cabo un análisis de datos de las variables en estudio en una serie de pasos. Se utilizarán **estadísticos descriptivos** estándar en las variables en estudio. Con las variables nominales y ordinales se utilizarán los estadísticos moda, mediana, frecuencia y porcentajes y con variables continuas se utilizarán las medidas de tendencia central (media, mediana e intervalo intercuartil) y de dispersión (desviación típica, varianza y rango de puntuaciones). Se realizarán **análisis preliminares** para caracterizar la muestra, inspeccionar supuestos estadísticos y examinar las asociaciones entre las características clínicas, nutricionales y psicosociales y las variables en estudio.

Se realizarán **coeficientes de correlación de Pearson** entre las variables de dolor crónico y las variables en estudio. Se realizarán ecuaciones de regresión jerárquica para examinar la relación entre variables clínicas y afrontamiento y sus efectos de interacción en el funcionamiento psicosocial del paciente. Se utilizará la **prueba estadística F de Fisher-Snedecor** para analizar diferencias entre grupos, previo al análisis se comprobarán los supuestos fundamentales de normalidad y homocedasticidad. En casos en los que no se cumpla la homogeneidad de varianzas se procederá a aplicar pruebas no paramétricas como la H de Kruskal-Wallis. Para realizar estos análisis estadísticos se utilizará el *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versión 23.0.

Para analizar tanto **la evolución de los síntomas depresivos como de los efectos adversos de la inmunoterapia**, realizaremos un análisis de modelado de trayectorias utilizando "**Modelamiento de Crecimiento Mixto**" (Growth Mixture Modeling, GMM) en Mplus 7.1 (Modecki, Barber y Eccles, 2014; Muthén y Muthén, 1998-2012). A diferencia de los Modelos de Crecimiento Latente tradicionales donde se estima una sola trayectoria, a través del GMM es posible identificar diferentes clases de trayectorias (ejemplo, la prescripción de uno o más fármacos); es decir, trayectorias que pueden variar en la forma de crecimiento o cambio con el tiempo (pre y postratamiento) (véase Grimm y Ram, 2009, para una revisión accesible de la técnica).

En primer lugar, se seleccionará un modelo basal con un número y forma de clases específicos. Las clases fueron seleccionados de acuerdo a criterios sugeridos en la literatura (Grimm y Ram, 2009), incluyendo **BIC** (modelo con menor valor BIC), el test de **Razón de Verosimilitud** Vuong-Lo-Mendell-Rubin (VLMR) (selección de modelo con k-1 clases cuando el valor p para el modelo con k clases es  $\geq 0,05$ ), el **test de Razón de Verosimilitud de Lo-MendellRubin** (LMR) (mismos criterios de selección que para el VLMR), el **test de Razón de Verosimilitud con Bootstrapping** (BLRT, mismos criterios de selección que para el VLMR), diferenciación de las clases (entropía, modelos con valores superiores a 0,7) y **tamaños de clases** (ninguna clase debe tener menos del 5% de la muestra). Se identificarán las clases, se introducirán los predictores de la pertenencia a



clases y predictores del nivel de depresión y efectos secundarios adversos a la inmunoterapia y quimioterapia dentro de las clases.

Por último, utilizando el **resultado de la mayor probabilidad de pertenencia a una clase** (posterior probabilities) se realizará un ANOVA con contrastes planificados para identificar diferencias entre las clases. Dado que los resultados de diversos estudios sugieren diferencias entre género (es decir, más altos para las mujeres (Caraceni et al., 1998; Shafer-Weaver, Anderson, Malyguine, & Hurwitz, 2007), edad (Reyes-Vázquez, Prieto-Gómez, & Dafny, 2012), dosis y tipo de tratamiento (Dowlati et al., 2010; Leonard & Maes, 2012; Maes et al., 2012) en la aparición de los síntomas depresivos y efectos adversos, analizamos el **papel de estos factores sociodemográficos y clínicos, como un predictor de la pertenencia a las trayectorias**. El nivel de significación empleado en todos los análisis bivariantes será del 5% ( $\alpha = 0,05$ ).

## 8.7. Limitaciones del estudio

8.7.1. La **naturaleza transversal** de este estudio podría limitar la extracción de conclusiones sobre causalidad o direccionalidad.

8.7.2. Las **conclusiones no** serán **generalizables** a otro tipo de población con distinta patología o en distinto contexto clínico, adyuvancia o tratamiento con inmunoterapia.

8.7.3. Los hallazgos y resultados de los cuestionarios y sus apartados nos permitirán un mejor conocimiento de las necesidades de nuestros pacientes más allá de sus problemas clínicos o síntomas físicos. Sin embargo, **la aplicación práctica posterior requerirá un esfuerzo de difusión y de concienciación** que nos exigirá disponer de medios y recursos para llevarlo a cabo.

A pesar de estas limitaciones creemos que nuestros resultados pueden aportar nuevas vías de estudio, de comunicación médico-paciente y de abordaje del cáncer desde una esfera biopsicosocial.

Así mismo consideramos que, contando con el apoyo de nuestra sociedad, SEOM y el grupo de Bioética podríamos proponer un modo de intervención posterior dirigida a los problemas encontrados.

## 9. Plan de trabajo (etapas de desarrollo)

**Año 2018:** Revisión de la literatura, elaboración del protocolo, hipótesis y objetivos y selección de cuestionarios.

**9.3.2019:** Reunión de equipo investigador: discusión de protocolo, hipótesis, objetivos y de cuestionarios.

**Abril 2019:** Elaboración del registro web de variables (eCRD) y envío a empresa informática responsable del diseño, IRICOM.

**Noviembre 2019:** Envío del protocolo a AEMPS y CEIC de referencia.

**Noviembre 2019:** Contacto con centros e investigadores e inicio del reclutamiento que se prolongará 4 años.

## 10. ANEXOS

## 10.1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**Título:** ESTUDIO NEOETIC: 'Evaluación de la toma de decisiones, expectativas y afrontamiento en pacientes con cáncer avanzado'. **Código:** No-EPA-NEOetic-v1

**Promotor:** Grupo de Bioética de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

**Equipo coordinador:** 1) Dra. Paula Jiménez Fonseca. Oncóloga médica. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. 2) Dra. Caterina Calderón. Psicóloga Clínica. Psicología Clínica y Psicobiología. Facultad de Psicología. Universidad de Barcelona, Barcelona. 3) Dr Alberto Carmona-Bayonas. Oncólogo médico. Hospital Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Murcia. 4) Dra Teresa García García. Oncóloga médica. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia.

En el Servicio de Oncología Médica del hospital..... 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 entre 416 y 1248 pacientes.

**Procedimientos.** Recogida de datos de pacientes con un cáncer avanzado.

**Finalidad del estudio.** Se evaluarán las estrategias de afrontamiento de la enfermedad, la toma de decisión compartida entre paciente y médico, los síntomas psicológicos, la calidad de vida y las expectativas de los pacientes. 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. 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 del mismo.

**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 3/2018, de Protección de Datos de carácter personal, y por el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 (RGPD). 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.

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 cuaderno de recogida de datos electrónico al servidor dispuesto para tal fin. Los datos finalmente registrados en la base de datos central serán analizados por el equipo coordinador del estudio. 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 el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD).

Debe saber que este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias, comité de referencia 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 a su médico. Si surge algún problema o más preguntas sobre el estudio, póngase en contacto con la persona indicada a continuación:

Nombre: .....

Dirección: .....

Teléfono: .....

## 10.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: ESTUDIO NEOETIC: 'Evaluación de la toma de decisiones, expectativas y afrontamiento en pacientes con cáncer avanzado'.

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

He recibido la información contenida en la hoja de información al paciente sobre el estudio.

He podido hacer las preguntas necesarias y 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, clínicos y la información recogida en los cuestionarios que he cumplimentado, 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.

Firma del paciente:

Fecha \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nombre y apellidos del investigador (en mayúsculas)

.....  
Firma del investigador:

Fecha \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

### REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Firma del paciente:

Fecha \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_