



HAL
open science

Qualité de vie et fatigue en cancérologie : cancer colorectal et cancer du sein

Christine Rotonda

► **To cite this version:**

Christine Rotonda. Qualité de vie et fatigue en cancérologie : cancer colorectal et cancer du sein. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2011. Français. NNT : 2011NAN10013 . tel-01746150

HAL Id: tel-01746150

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01746150>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

École Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

THESE

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE HENRI POINCARÉ

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

Par Christine ROTONDA

**Qualité de Vie et Fatigue en Cancérologie :
Cancer colorectal et Cancer du sein**

Le 13 Avril 2011

Membres du jury :

Rapporteurs :

Monsieur Franck Chauvin, PU-PH, EA 3738, Université Jean Monnet, St-Etienne

Monsieur Pierre Fumoleau, PU-PH, Unité INSERM CIC-P 803, Université de Bourgogne, Dijon

Examineurs :

Madame Florence Joly-Lobbedez, PU-PH, EA 1772 GRECAN, Université de Caen Basse-Normandie

Monsieur Marc Debouverie, PU-PH, EA 4360 Apemac, Nancy-Université

Monsieur Thierry Conroy, PU-PH, EA 4360 Apemac, Nancy-Université, Directeur de thèse

Monsieur Francis Guillemin, PU-PH, EA 4360 Apemac, Nancy-Université, Co-directeur de thèse

Epidémiologie et Santé publique

EA 4360 Apemac « Maladies chroniques, santé perçue et processus d'adaptation. Approches épidémiologiques et psychologiques »

REMERCIEMENTS

Cette thèse n'aurait jamais vu le jour sans la confiance et le soutien de mes deux directeurs de thèses, les Professeurs Thierry Conroy et Francis Guillemin.

Messieurs les Professeurs Thierry Conroy et Francis Guillemin. Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse après un premier encadrement pour le travail de recherche effectué en master et de ne jamais avoir douté de mes capacités à mener ce travail à terme. Je vous remercie pour votre soutien, vos conseils éclairés, vos compétences et votre rigueur scientifique, dans l'élaboration de ce travail.

Je remercie Monsieur le Professeur Franck Chauvin, Monsieur le Professeur Pierre Fumoleau ainsi que Madame le Professeur Florence Joly-Lobbedez et Monsieur le Professeur Marc Debouverie d'avoir accepté d'évaluer ce travail et pour leur présence dans ce jury. Vos connaissances et compétences seront d'une aide précieuse à la continuité de ce travail.

Je remercie toutes les personnes de l'EA 4360 APEMAC, l'équipe du Centre d'Epidémiologie Clinique de Nancy et l'équipe de l'Unité de Recherche Clinique du Centre Alexis Vautrin, pour leur soutien au cours de ces dernières années.

Je remercie plus particulièrement, Isabelle Léonard, l'infirmière de recherche clinique au Centre Alexis Vautrin et collègue de bureau qui m'a initiée à la cancérologie. Ces compétences professionnelles m'ont été extrêmement précieuses durant ces dernières années.

Je remercie les attachés de recherche clinique des différents sites où l'étude FATSEIN a été mise en place et plus particulièrement, Nathalie Pierrez qui m'a été d'une grande aide au Centre Alexis Vautrin.

Merci également à ma famille et à tous mes amis qui m'ont soutenue durant ces trois années. Plus particulièrement, je remercie François, mon compagnon, pour sa présence et son soutien quotidien.

Une partie de ce travail n'aurait pas été possible sans la participation des patientes. Je les remercie pour l'investissement et l'intérêt qu'elles ont portés à l'étude FATSEIN.

Enfin, je remercie la Région Lorraine et le Cancéropôle du Grand-Est pour son aide financière.

Sommaire

INTRODUCTION.....	8
PARTIE 1 : SANTÉ PERÇUE, MESURES SUBJECTIVES.....	11
CHAPITRE 1.1: CONCEPTS ET MESURES	11
1.1.1 NOTIONS DE SANTÉ PERÇUE, QUALITÉ DE VIE, QUALITÉ DE VIE LIÉE À LA SANTÉ, FATIGUE.....	11
1.1.1.1 Définition des concepts	11
1.1.1.2 Les domaines et composantes de la qualité de vie	12
1.1.1.3 Qualité de vie des patients	13
1.1.1.4 Fatigue des patients.....	13
1.1.2 MESURE DES PATIENT-REPORTED OUTCOMES (PROs).....	16
1.1.2.1 Mesure directe.....	16
1.1.2.2 Mesure indirecte par questionnaire	17
CHAPITRE 1.2: CONCEPTION ET VALIDITE DES INSTRUMENTS DE MESURE	22
1.2.1 ÉTAPE QUALITATIVE	23
1.2.2 ÉTAPE QUANTITATIVE.....	23
1.2.3 ADAPTATION TRANSCULTURELLE D'INSTRUMENTS EXISTANTS.....	27
CHAPITRE 1.3: UTILISATION DES MESURES.....	29
1.3.1 ÉTAPES DE LA RÉALISATION D'UNE ÉTUDE DE QUALITÉ DE VIE	29
1.3.2 DOMAINES D'APPLICATION DE LA QUALITÉ DE VIE EN SANTÉ	30
1.3.2.1 En recherche clinique	30
1.3.2.2 En pratique clinique quotidienne	30
1.3.2.3 En santé publique	31
PARTIE 2 : APPLICATION DANS LE CANCER COLORECTAL : QUESTIONNAIRES DE QUALITÉ DE VIE	33
CHAPITRE 2.1: VALIDITÉ DES QUESTIONNAIRES QLQ-CR38 ET FACT-C	34
CHAPITRE 2.2: SENSIBILITÉ AUX CHANGEMENTS DES QUESTIONNAIRES QLQ-C30, QLQ-CR38 ET FACT-C..	38
PARTIE 3 : APPLICATION DANS LE CANCER DU SEIN : ÉTUDE FATSEIN	43
CHAPITRE 3.1: JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE	44
3.1.1 LE CANCER DU SEIN.....	44
3.1.1.1 Épidémiologie du cancer du sein	44
3.1.1.2 Facteurs de risque.....	45
3.1.1.3 Classification des tumeurs du sein.....	45
3.1.1.4 Traitements du cancer du sein infiltrant	45
3.1.1.5 Reconstruction mammaire	48
3.1.1.6 Surveillance des patientes atteintes d'un cancer du sein après traitement.....	49
3.1.2 LA FATIGUE ASSOCIÉE AU CANCER DU SEIN.....	50

3.1.2.1	Epidémiologie	50
3.1.2.2	Les causes de la fatigue	50
3.1.2.3	Qualité de vie.....	53
3.1.2.4	Fatigue et qualité de vie	54
CHAPITRE 3.2:	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE FATSEIN.....	60
3.2.1	OBJECTIF PRINCIPAL.....	60
3.2.2	OBJECTIFS SECONDAIRES	60
CHAPITRE 3.3:	POPULATION ET MÉTHODES	61
3.3.1	ECHANTILLON	61
3.3.2	DESIGN.....	61
3.3.3	GROUPES DE PATIENTES	62
3.3.3.1	Groupe « Sans chimiothérapie »	62
3.3.3.2	Groupe « Chimiothérapie »	62
3.3.4	DONNÉES COLLECTÉES.....	63
3.3.4.1	Mesures au moment de l'inclusion.....	63
3.3.4.2	Mesures à chaque suivi.....	66
3.3.4.3	Mesures ponctuelles.....	68
3.3.5	NOMBRE DE PATIENTES NÉCESSAIRE	68
3.3.6	ANALYSES STATISTIQUES.....	69
CHAPITRE 3.4:	RÉSULTATS	71
CHAPITRE 3.5:	DISCUSSION	116
3.5.1	RÉSULTATS PRINCIPAUX.....	116
3.5.1.1	Les facteurs associés à la fatigue avant l'intervention chirurgicale.....	116
3.5.1.2	L'évolution de la fatigue et ses déterminants après la chirurgie.....	116
3.5.1.3	L'évolution de la fatigue au cours des traitements adjuvants.....	117
3.5.1.4	Les facteurs associés à la fatigue aux différents temps des traitements.....	118
3.5.1.5	Les déterminants de l'évolution de la fatigue : résultats préliminaires	120
3.5.1.6	L'impact des nouvelles molécules en chimiothérapie	122
3.5.2	FORCES ET FAIBLESSES DE L'ÉTUDE	122
3.5.3	PERSPECTIVES.....	125
3.5.3.1	Analyse finale de l'étude FATSEIN	125
3.5.3.2	Effet de la fatigue à la reprise du travail après un cancer du sein	125
3.5.3.3	Prise en charge de la fatigue associée au cancer.....	127
<u>PARTIE 4 :</u>	<u>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</u>	<u>132</u>
<u>PARTIE 5 :</u>	<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	<u>139</u>
<u>PARTIE 6 :</u>	<u>ANNEXES</u>	<u>151</u>

ANNEXE 1 : Articles scientifiques

ANNEXE 2 : les questionnaires utilisés

ANNEXE 3 : Le cahier d'observation

Table des illustrations

Tableau 1 : Questionnaires mesurant la fatigue	15
Tableau 2: Auto-questionnaires principaux en langue française utilisés en oncologie	21
Tableau 3: Principales étapes de l'élaboration de la version validée d'un questionnaire de qualité de vie spécifique d'une pathologie	26
Figure 1 : Caractéristiques fondamentales de la qualité de vie	12
Figure 2 : Indice de Karnofsky.....	18
Figure 3: Schématisation des principales étapes de développement d'un questionnaire	22
Figure 4: Validation linguistique selon la méthode de l'Institute for Work and Health	28
Figure 5: Incidence et mortalité du cancer du sein estimées en France (1980-2005) ; estimations à partir des données des registres du réseau FRANCIM et du CepiDC.....	44
Figure 6: Les facteurs contribuant à la fatigue associée au cancer selon les recommandations du NCCN	53
Figure 7: Suivi longitudinal des patientes.....	62
Figure 8: Design de l'étude FATSEIN.....	67
Figure 9 : Analyse issue de la revue de la littérature de Cramp et al (2008).....	128

SYNOPSIS :

Qualité de Vie et Fatigue en Cancérologie : Cancer colorectal et Cancer du sein

Le cancer demeure un problème majeur de santé publique. En effet, depuis 2004 les cancers représentent la première cause de mortalité en France. Environ 300 000 nouveaux cas de cancers sont détectés chaque année, dont plus de 39 000 cas de cancer colorectal (CCR) et plus de 50 000 cas de cancer du sein. Le cancer colorectal occupe en termes d'incidence et de mortalité, la deuxième place chez la femme et le troisième rang chez l'homme. Le cancer du sein, responsable d'environ 11 000 décès par an, occupe en termes d'incidence et de mortalité, la première place chez la femme. L'appréciation du patient sur le vécu de son traitement et de sa maladie, est maintenant considérée comme un critère de jugement utile, voire important en recherche clinique. En effet, les mesures rapportées par les sujets eux-mêmes, appelées *Patient-Reported Outcomes* (PROs), ont pris une importance croissante dans le domaine de la santé, tout particulièrement pour les maladies graves tel que les cancers où les traitements proposés sont souvent lourds et traumatisants.

La première partie de ce travail a été consacrée à la définition des concepts des PROs, à l'étude de deux concepts: la Qualité de Vie (QdV) et la fatigue, PROs qui paraissent importants à prendre en compte dans le cancer et à la méthodologie de développement des instruments de mesures complexes. En effet, depuis quelques décennies, est apparue la notion de mesure subjective. Selon la définition de l'OMS, la santé n'est plus "l'absence de maladies ou d'infirmités" mais "un état de complet bien-être physique, psychologique et social". Mais mesurer la QdV est un exercice délicat car elle n'est pas une variable qui peut être directement mesurée. Pour répondre à ce besoin, des instruments ont été mis au point. Ces instruments sont constitués de questions, qui peuvent être regroupés en dimensions ou concepts, auxquels est associé un système de recueil des réponses des sujets. Leurs utilisations nécessitent une validité des propriétés psychométriques de ces instruments.

La deuxième partie a consisté à vérifier la structure de deux auto-questionnaires spécifiques du CCR : le FACT-C et le QLQ-CR38 de l'EORTC. Il s'agissait de regarder si ces instruments présentaient bien les propriétés psychométriques requises et s'ils étaient adaptés à la culture française afin d'évaluer la QdV des patients atteints d'un CCR dans les essais thérapeutiques, voire en pratique quotidienne. Cette étude a permis également de mieux connaître les forces et les faiblesses de chaque questionnaire, et d'orienter le choix d'un questionnaire plutôt qu'un autre dans un essai thérapeutique mesurant la QdV. En effet, cette étude multicentrique a confirmé la validité du FACT-C et a permis de souligner les limites du QLQ-CR38 pour évaluer la QdV des patients atteints d'un CCR.

La dernière partie a concerné l'application pratique de ces mesures subjectives dans le cancer de sein à l'aide de l'étude FATSEIN. La population était composée de femmes atteintes de cancer du sein invasif. De nombreux essais cliniques ont montré l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante sur la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein. Cependant, ce traitement entraîne de nombreux effets secondaires et bien souvent la fatigue persiste et parfois longtemps après la fin des traitements. L'objectif principal de cette étude a été d'étudier l'impact des traitements adjuvants et en particulier de la chimiothérapie adjuvante sur la fatigue associée au cancer du sein. Nos premiers résultats suggèrent que la fatigue suit une trajectoire assez linéaire et augmente au cours des traitements pour ensuite diminuer graduellement. Néanmoins, cette fatigue n'est pas significativement plus élevée chez les patientes traitées par chimiothérapie. Nous avons également remarqué que la réalisation d'une radiothérapie après la chimiothérapie a peu d'effet sur la fatigue des patientes. Nos résultats montrent également que les caractéristiques cliniques de la maladie ainsi que les caractéristiques socio-démographiques de la patiente n'interviennent pas dans l'expression de la fatigue postopératoire. Celle-ci est principalement expliquée par des facteurs psychologiques et une diminution de la QdV globale. Enfin, nos résultats suggèrent un effet négatif des protocoles de chimiothérapie à base de taxanes sur la fatigue par l'intermédiaire de ses effets secondaires (douleurs). Cette étude a pour but ultime de mieux traiter ce symptôme en fonction du traitement administré et de sensibiliser les équipes médicales. En relation avec nos résultats, nous pouvons alors émettre plusieurs possibilités de prise en charge de ce symptôme.

➤ **Articles rédigés**

C. Rotonda, T. Conroy, M. Mercier, et al. "Validation of the French version of the colorectal-specific quality-of-life questionnaires EORTC QLQ-CR38 and FACT-C." Qual Life Res 2008;17(3):437-45

L. Uwer, **C. Rotonda**, J. Miny, et al. "Responsiveness of EORT QLQ-C30, QLQ-CR38 and FACT-C quality of life questionnaires in patients with colorectal cancer". Révision

C. Rotonda, F. Guillemin, T. Conroy. "Factors relating to fatigue in breast cancer patients during and after adjuvant chemotherapy: a review of the literature". Révision

C. Rotonda, F. Guillemin, F. Bonnetain, T. Conroy. "Factors correlated with fatigue in breast cancer patients before, during and after adjuvant chemotherapy: the FATSEIN study." Contemp Clin Trials 2011; 32 (2): 244-49.

C. Rotonda, F. Guillemin, F. Bonnetain, M. Velten, T. Conroy. "Determinants of fatigue after surgery in women with early-stage invasive breast cancer." Révision

➤ **Présentations Affichées**

C. Rotonda, T. Conroy, M. Mercier et al. « Validation de la version française de questionnaire de qualité de vie spécifiques du cancer colorectal EORTC QLQ-CR38 et FACT-C », 22 et 23 Mai 2008, 2^{ème} Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique ADEL-FRUEC, NANCY.

C. Rotonda, T. Conroy, M. Mercier et al. « Validation de la version française de questionnaire de qualité de vie spécifiques du cancer colorectal EORTC QLQ-CR38 et FACT-C », 16 et 17 Octobre 2008, 2^{ème} forum de cancérologie organisé par le Cancéropôle Grand-Est, VITTEL.

C. Rotonda, T. Conroy, F. Guillemin et al. « Les déterminants de la fatigue associée au cancer du sein : une revue de la littérature », 16 et 17 Octobre 2008, 2^{ème} forum de cancérologie organisé par le Cancéropôle Grand-Est, VITTEL.

C. Rotonda, T. Conroy, M. Mercier et al. « Validation de la version française de questionnaire de qualité de vie spécifiques du cancer colorectal EORTC QLQ-CR38 et FACT-C », 19 et 20 Décembre 2008, IV^{ème} Journée Claude Huriet de la Recherche Biomédicale du CHU et de la Faculté de Médecine de Nancy, NANCY.

C. Rotonda, T. Conroy, F. Guillemin et al. « Les déterminants de la fatigue associée au cancer du sein : une revue de la littérature », 19 et 20 Décembre 2008, IV^{ème} Journée Claude Huriet de la Recherche Biomédicale du CHU et de la Faculté de Médecine de Nancy, NANCY.

C. Rotonda, T. Conroy, F. Guillemin. « Les conséquences psychologiques des traitements adjuvants du cancer du sein invasif », 21 et 22 Juin 2010, Colloque international "Sciences Humaines et Cancérologie", BESANÇON.

➤ **Communication orale**

C. Rotonda, F. Guillemin, F. Bonnetain, M. Velten, T. Conroy. « Les déterminants de la fatigue associée au cancer du sein infiltrant avant et après la chirurgie » 28 et 29 Octobre 2010, 4^{ème} forum de cancérologie organisé par le Cancéropôle Grand-Est. STRASBOURG.

INTRODUCTION

Depuis quelques décennies, est apparue la notion de mesure subjective (qualité de vie, estime de soi, douleur, fatigue...). Mais qu'est ce que la subjectivité ? Par définition (dictionnaire le *Robert*), est subjectif ce qui « concerne le sujet en tant qu'être conscient ».

La Qualité de Vie (QdV) est fréquemment conçue comme un indicateur subjectif de santé. La santé n'est plus "l'absence de maladies ou d'infirmités, mais un état de complet bien-être physique, psychologique et social" pour reprendre la définition classique de l'Organisation Mondiale de la Santé de 1948 [1]. La médecine a incorporé la QdV pour en faire un outil d'analyse pouvant quantifier la santé et la maladie. Ainsi la qualité de vie liée à la santé (« Health related quality of life ») peut être comprise comme la perception par le patient de son propre état de santé et de ses conséquences sur sa vie quotidienne. Sa définition la plus consensuelle fait référence à un univers multidimensionnel découpé en 3 domaines principaux et correspond à « la perception subjective par l'individu de son état physique (fonctionnement organique), émotionnel (état mental, psychique) et social après avoir pris en considération les effets de la maladie (symptômes) et de son traitement (séquelles, handicap) [2] ». Les recherches sur la santé perçue et les instruments d'évaluation utilisés sont souvent élaborés dans l'optique somatique des répercussions des maladies ou des traitements sur la vie quotidienne des patients (ou de leur famille). L'appréciation du patient sur le vécu de son traitement et de sa maladie, c'est-à-dire « sa qualité de vie », est maintenant considérée comme un critère de jugement utile, voire important en recherche clinique. Cela se justifie tout particulièrement en cancérologie où les traitements proposés sont souvent lourds et traumatisants pour un bénéfice parfois variable.

Mesurer la QdV est un exercice délicat car la QdV comme d'autres variables (état de santé, intelligence, aptitude, dépression, fatigue...) n'est pas une variable qui peut être directement mesurée. On appelle généralement ces variables des traits latents. Pour répondre à ce besoin, psychologues, économistes et chercheurs en santé publique ont mis au point, dès les années soixante dix, des instruments et des méthodes qui permettent de mesurer les effets des interventions de santé en termes de statut de santé, QdV ou de préférences liées à la santé. Ces instruments sont constitués de questions (ou items), qui peuvent être regroupés en dimensions ou concepts, auxquels est associé un système de recueil des réponses des sujets. Leur utilisation nécessite une validation des propriétés psychométriques de ces instruments.

Le cancer demeure un problème majeur de santé publique. En effet, depuis 2004 les cancers représentent la première cause de mortalité en France. Environ 300 000 nouveaux cas de cancers sont détectés chaque année, dont plus de 39 000 cas de cancer colorectal et plus de 51 000 cas de cancer du sein [3]. Le cancer colorectal occupe en termes d'incidence et de mortalité, la deuxième place chez la

femme et le troisième rang chez l'homme. Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme aussi bien en termes d'incidence que de mortalité. C'est pourquoi, nos travaux se sont centrés sur la QdV en cancérologie avec 2 champs d'application : le cancer colorectal et le cancer du sein.

La première partie de ce travail est consacrée à la définition des concepts de QdV et de fatigue, trait-latents qui paraissent importants à prendre en compte dans le cancer et à la méthodologie de développement des instruments de mesures complexes.

La deuxième partie fournit un exemple de validation des propriétés psychométriques de deux auto-questionnaires de QdV dans le cancer colorectal.

Et la dernière partie concerne l'application des mesures. En s'appuyant sur l'étude FATSEIN, elle présente d'abord les éléments à prendre en compte dans la construction d'un protocole de recherche utilisant de tels instruments de mesure et l'interprétation des résultats de ces mesures.

L'étude FATSEIN concerne une population de femmes atteintes de cancer du sein invasif. L'objectif est d'identifier les déterminants de la fatigue associée au cancer du sein lors des traitements adjuvants. La fatigue est définie comme le sentiment de ne plus avoir les moyens de sa volonté sans en percevoir la raison. C'est un "symptôme subjectif et désagréable, intégrant l'ensemble des sensations corporelles, allant de la lassitude à l'exténuation qui créent un état général tenace affectant les capacités de fonctionnement normal de l'individu" [4]. La fatigue a des composantes physique et psychologique, mais les mécanismes eux-mêmes de la fatigue restent encore mal connus. L'effet de la fatigue sur la QdV étant considérable, il importe en effet de mieux prendre en compte ce symptôme qui a longtemps été négligé. C'est pourquoi, est apparu dans notre équipe de recherche un intérêt particulier pour ce symptôme, qui est souvent considéré par les patientes atteintes d'un cancer du sein, comme l'un des effets secondaires des traitements le plus perturbant et non contrôlable par d'autres traitements contrairement aux douleurs, nausées et vomissements.

PARTIE 1
SANTÉ PERÇUE, MESURES SUBJECTIVES

PARTIE 1 : SANTÉ PERÇUE, MESURES SUBJECTIVES

Les mesures de santé perçue sont supposées quantifier l'impact des maladies ou des interventions médicales sur le ressenti des patients, du point de vue subjectif des intéressés. Les mesures rapportées par le sujet sont appelées Patient-Reported Outcomes (PROs). Ces indicateurs sont élaborés à partir des réponses données par des patients à des questionnaires; ceux-ci sont développés selon des méthodes psychométriques et sont administrés dans le cadre d'études de recherche clinique, d'évaluation de service de santé ou d'enquêtes épidémiologiques.

Pour bien comprendre l'intérêt de ces outils de mesures, il faut connaître tout d'abord cette notion de PROs pour y attacher les concepts mesurés par ces instruments, le développement de ces outils, leurs propriétés psychométriques, les intérêts potentiels des mesures et les différents domaines d'application.

CHAPITRE 1.1: CONCEPTS ET MESURES

1.1.1 Notions de santé perçue, qualité de vie, qualité de vie liée à la santé, fatigue

1.1.1.1 Définition des concepts

Selon l'ancienne définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [1], la santé correspond au complet bien-être physique, psychologique et social et pas seulement à l'absence de maladie. Cette définition de la santé a permis un questionnement sur le concept de qualité de vie (QdV) qui a abouti à l'élaboration de deux concepts :

- La qualité de vie d'un point de vue environnemental qui se base essentiellement sur des critères objectifs tels que les revenus, les indicateurs sociaux et le confort.
- La qualité de vie liée à la santé (« Health related quality of life ») : Dans les premiers temps, les recherches se sont centrées principalement sur l'implication des troubles fonctionnels sur la santé, puis ont inclus le fonctionnement social. C'est à partir des années 80, que la dimension mentale sera introduite dans le concept de QdV. En effet, il apparaît important dans la littérature de prendre en compte aussi bien la symptomatologie psychique que la symptomatologie somatique [5]. L'étude de la QdV ne consiste plus seulement à l'évaluation des symptômes liés à la pathologie mais aussi à l'évaluation des symptômes anxieux et dépressifs ainsi qu'à l'impact de la pathologie sur l'entourage. Les aspects subjectifs de la QdV apparaissent dans les recherches, avec la notion de souffrance, étroitement liés à la douleur physique [6] mais également à la douleur psychique [7].

Le concept de QdV possède donc de nombreuses définitions qui ont été établies au cours du temps, mais qui n'ont pas permis d'établir de consensus au sein de la communauté scientifique. En 1994, l'OMS propose une définition de ce concept afin d'apporter un cadre théorique en respectant le caractère multidimensionnel de ce concept. Elle reste la définition de référence :

« La QdV est la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit donc d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement » [8].

1.1.1.2 Les domaines et composantes de la qualité de vie

Toujours selon l'OMS, le concept de QdV se divise en quatre domaines [8] :

- Le domaine de la santé physique comprenant les activités quotidiennes, la dépendance aux substances médicales et à l'aide médicale, l'énergie et la fatigue, la mobilité, la douleur physique et la gêne, le sommeil et le repos, et la capacité à travailler.
- Le domaine psychologique comprenant l'image du corps et l'apparence, les sentiments négatifs (anxiété, dépression, tristesse, pessimisme), les sentiments positifs (optimisme), l'estime de soi, les croyances personnelles, la religion et la spiritualité, les opinions, l'apprentissage et la concentration.
- Le domaine des relations sociales comprenant les relations personnelles, le support social et l'activité sexuelle.
- Le domaine de l'environnement comprenant les ressources financières, la liberté, la sécurité, l'intégrité, les soins médicaux et sociaux: accessibilité et qualité, environnement familial, les opportunités d'acquérir de nouvelles informations et pratiques, la participation et les opportunités de création, de loisirs et d'activités, l'environnement physique (pollution, bruit, embouteillage, climat) et les transports.

En effet, la santé physique ne suffit pas à expliquer les différences de niveau de QdV, il est donc fondamental de prendre en compte la santé mentale et psychologique.

Les deux caractéristiques fondamentales de la QdV sont donc la **multidimensionalité** et la **subjectivité** [9] (Cf. figure 1).

1 - Multidimensionnalité	2 - Subjectivité
Bien être physique fonctionnel émotionnel social spirituel	Processus de perception d'attente d'adaptation

Figure 1 : Caractéristiques fondamentales de la qualité de vie [9]

1.1.1.3 Qualité de vie des patients

Évaluer la QdV a pris une importance croissante dans le domaine de la santé, tout particulièrement pour les maladies graves tels que les cancers.

La première initiative visant à prendre en compte la QdV en oncologie émane de Karnofsky et Burchenal [10], ils élaborent une échelle simple mesurant l'impact du cancer et de ses traitements sur le fonctionnement physique de patients atteints de cancer de poumon en cours de chimiothérapie. Il s'agit de l'échelle de Karnofsky de statut de performance physique (KPS), toujours utilisée actuellement (Cf. figure 2). Cependant, la QdV en recherche clinique en tant que critère d'évaluation, a vraiment fait l'objet d'un essor international depuis une quinzaine d'années. En Europe, l'EORTC (European Organization for Research and Treatment) a créé un groupe de recherche sur la QdV qui en 1986, a mis en place un projet de développement d'une échelle utilisable pour toute localisation cancéreuse, le QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core 30) [11]. Dans les années 80, Zittoun et Schraub introduisent en France, l'évaluation de la QdV dans les études cliniques en oncologie avec l'aide de la Société Française du Cancer [12]. En 1990, aux Etats-Unis, le National Cancer Institute (NCI) constitue un atelier de travail pour définir la place à accorder à l'évaluation de la QdV au sein des études cliniques en oncologie. En Angleterre, en 1993, le Medical Research Council (MRC) en accord avec le ministère de la Santé demande que les essais cliniques comportent les évaluations de QdV et les coûts de santé [8]. À la même période l'OMS propose une nouvelle définition de la santé, qui met l'accent sur la notion de perception [13]. En France, le ministère de la Santé intègre l'évaluation de la QdV dans le programme hospitalier de la recherche clinique en 1995.

Toutes ces évolutions témoignent du souci éthique des médecins, des acteurs de santé, afin d'assurer des conditions de vie visant à protéger le bien-être de l'individu et sa QdV dans le contexte de la recherche clinique. Cependant, la place à accorder à l'évaluation de la QdV en recherche clinique est discutée. Une évaluation systématique n'est pas envisageable, parce que la QdV est un phénomène subjectif, délicat à mesurer, et que son évaluation augmente les coûts de l'étude. En revanche, dès lors qu'elle apporte une aide substantielle à la décision dans le choix des traitements curatifs ou palliatifs, ou des interventions nécessaires à la réinsertion sociale du malade, elle constitue un critère de jugement qui doit figurer dans l'étude. Dans tous les cas, l'évaluation de la QdV doit profiter au malade [14].

1.1.1.4 Fatigue des patients

La fatigue est un autre PRO qui paraît important à prendre en compte dans le cancer [15, 16]. La fatigue entraîne une détérioration de la QdV, à la fois sur le plan physique, psychique et socioprofessionnel. A l'état normal, le terme de fatigue désigne un état de lassitude désagréable apparaissant après un effort prolongé [17]. Chez un malade atteint de cancer, la fatigue survient sans effort déclenchant et peut persister malgré un sommeil et un repos adéquat. La fatigue liée à la maladie touche le patient de manières diverses et peut

survenir à différents moments de la maladie. Au début de la maladie, la fatigue physique n'est pas toujours présente. Lors de l'annonce de la maladie, l'anxiété et le stress peuvent s'ajouter à une fatigue physique existante. Pendant les traitements, la fatigue est très présente. Elle varie selon le type de traitement (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie). Les examens et les périodes d'hospitalisation sont souvent très fatigants. Les prises de sang, les biopsies, la pose d'un cathéter, les pansements sont des gestes agressifs. Ils sont répétitifs, génèrent du stress, augmentent la fatigue et sont souvent appréhendés par les patients même si tout est mis en place pour qu'ils ne soient pas douloureux. La plupart des douleurs peuvent être soulagées à l'aide de médicaments. Au fur et à mesure que l'on s'éloigne des traitements, la fatigue ressemble à celle des personnes qui ne sont pas atteintes de cancer. Cependant, la fatigue peut persister plusieurs mois, voire plusieurs années après la fin des traitements.

Mesure de cette fatigue

Aucun marqueur biologique « objectif » de la fatigue n'a pu être identifié jusqu'à présent. Le plus souvent, la fatigue est évaluée de façon subjective par l'équipe soignante et les médecins. Divers outils de mesure ont été élaborés pour tenter de mesurer la fatigue de la façon la plus objective [18]. De nombreux questionnaires spécifiques de la fatigue en cancérologie ont été construits (Cf. tableau 1). Certains de ces instruments aboutissent à un seul score et sont soit intégrés dans des questionnaires mesurant d'autres aspects de la QdV (exemple du QLQ-C30 qui contient une dimension « fatigue » de 3 items) soit indépendants (exemple du questionnaire « Fatigue Severity Scale » composé de 9 items et permettant de mesurer l'intensité de la fatigue la semaine précédente).

D'autres questionnaires sont multidimensionnels et explorent ainsi plusieurs aspects de la fatigue (comme le « Fatigue Assessment Questionnaire » qui explore les dimensions physique, affective et cognitive de la fatigue à partir de 22 items).

Questionnaires spécifiques de la fatigue	Descriptif du questionnaire
<i>Instruments unidimensionnels</i>	
Profile of Mood States- Fatigue (POMS-F) [Mc Nair DM et al., 1971]	7 questions visant à apprécier l'intensité de la fatigue de la semaine précédente.
Fatigue Severity Scale (FSS) [Krupp et al., 1989]	9 items qui permettent de mesurer l'intensité de la fatigue de la semaine précédente.
EORTC QLQ-C30 (Aaronson, 1993)	30 items dont un domaine de la fatigue composé de 3 items: « Avez-vous besoin de repos? Vous êtes-vous senti(e) faible? Etiez-vous fatigué(e)? »
FACT-fatigue [Cella et al., 1997]	module fatigue composé de 13 items sur la fatigue intégré à la suite du FACT-Général (28 items)
Brief Fatigue Inventory (BFI) [Mendoza TR et al., 1999]	9 items. Mesure de l'intensité de la fatigue à 3 périodes données (par ex: 3 jours de suite). Il permet de d'écrire dans quelle mesure la fatigue interfère avec l'activité générale et physique, l'humeur, le travail professionnel ou ménager, la vie sociale et la joie de vivre.
<i>Instruments multidimensionnels</i>	
Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) [Smet ME et al., 1995]	20 items divisés en 4 dimensions: - Fatigue générale/physique - Fatigue mentale - Réduction des activités - Manque de motivation Un score total est calculé. Les valeurs élevées indiquent un niveau de fatigue élevé.
Multidimensional Fatigue Symptom Inventory (MFSI) (Stein KD et al., 1998)	83 items divisés en 5 dimensions : Symptômes somatiques, cognitifs, affectifs , comportementaux et expérience globale de la Fatigue Une version plus courte a été développée avec 30 items (MFSI-30) [Stein KD et al., 2004]
Fatigue Assessment Questionnaire (FAQ) [Glauss, 1998]	22 items (dimensions physique, affective-émotionnelle et cognitive) capables de discriminer la fatigue des patients atteints de cancer de celle de sujet sain.
Piper Fatigue Scale Revised (PFS) [Piper BF et al., 1998]	22 items , 4 dimensions: comportementale/intensité, affective, sensorielle et cognitive/humeur. Chaque item est décrit selon une échelles visuelles analogiques.
Schwartz Cancer Fatigue Scale (SCFS) [Schwartz et al. 1998]	28 items et explore les composantes physique, psychologique, cognitive et temporelle de la fatigue.
Fatigue Symptom Inventory (FSI) [Hann DM et al., 1998,2000]	13 items divisés en 3 dimensions : intensité, durée et retentissement sur le fonctionnement quotidien.
Cancer Related Fatigue (CRF) [Okuyama et al., 2000]	15 items et explore 3 dimensions: physique, affective et cognitive.

Tableau 1 : Questionnaires mesurant la fatigue [18]

1.1.2 Mesure des Patient-Reported Outcomes (PROs)

La recherche en matière de QdV est toujours orientée vers une application pratique pour le bénéfice du patient. Il s'agit de rassembler des données fiables qui permettent de juger de la pertinence d'interventions déterminées. Ces informations doivent être validées et reproductibles. De la même manière, les études de QdV trouvent un intérêt majeur dans les pathologies nécessitant un arbitrage entre les inconvénients de la maladie elle-même et les inconvénients liés aux traitements (cancer, HTA...). L'intérêt que les cliniciens et chercheurs portent aux mesures de QdV liée à la santé s'explique par la nécessité de prendre en compte les perceptions et les préférences des patients, en matière de décisions de santé. Même si ce sont les médecins qui déterminent les soins, ce sont les patients qui choisissent de consulter un médecin, de suivre ses prescriptions et recommandations, ou de rechercher d'autres moyens de trouver une réponse à leurs attentes. En effet, la décision de consulter dépend plus de ce que les patients ressentent que de la "réalité de leur situation clinique". La perception de leur propre vulnérabilité, de leur ressenti de la maladie, des moyens thérapeutiques mis en œuvre influencent de façon majeure la QdV des patients.

Des différences parfois importantes existent entre les préférences exprimées par les patients et celles évaluées par les médecins. Alors que ces derniers sont avant tout attentifs aux signes cliniques et aux symptômes quantitatifs et évaluables, le ressenti des patients et leur capacité à satisfaire leurs besoins et leurs désirs leur restent souvent plus difficilement accessibles par manque de moyens d'évaluation appropriés.

On distingue deux méthodes d'appréciation de la QdV : les mesures directes et qualitatives à l'aide d'entretien psychologique et les mesures indirectes et quantitatives à l'aide d'outils psychométriques.

1.1.2.1 Mesure directe

Les entretiens psychologiques permettent une évaluation de tous les aspects plurifactoriels de la QdV mais s'avèrent lourds, difficilement quantifiables, peu reproductibles, difficiles à standardiser et impossibles à mettre en place sur une grande population pour des problèmes de disponibilité du psychologue. Différentes méthodes d'entretiens (non directif, directif et semi-directif) permettent d'interroger les sujets individuellement ou en groupe.

Les entretiens individuels :

Il y a trois types d'entretiens individuels : l'entretien non directif, l'entretien semi-directif et l'entretien directif.

L'entretien non directif : Cet entretien, non structuré, non standardisé est plus souple que l'entretien semi-directif ou directif. L'enquêteur intervient très peu. L'entretien repose sur la libre expression du sujet.

L'entretien semi-directif : L'enquêteur construit au préalable une grille de thèmes à aborder avec la personne interrogée et il invite le sujet à parler de chacun des thèmes préétablis. Il intervient peu et de la manière la plus neutre possible.

L'entretien directif : Il s'agit d'entretien structuré, standardisé. C'est le type d'entretien qui est le plus proche du questionnaire administré par enquêteur. Les questions, leur ordre et les termes utilisés sont fixés à l'avance.

Les entretiens de groupe : La technique des groupes nominaux, des « focus group », les ateliers de vision stratégique sont quelques exemples d'entretiens de groupe. Les séances sont conduites selon un plan prédéfini et par une personne qui facilite la discussion et encourage les sujets à prendre la parole. Les sujets sont sélectionnés selon une caractéristique commune. Cinq à neuf sujets bien choisis permettent d'obtenir des groupes productifs.

1.1.2.2 *Mesure indirecte par questionnaire*

Les premières mesures utilisées dans le domaine de la santé ont été réalisées pour quantifier la santé des sujets. Des instruments ont été développés aux États-Unis ou au Royaume-Uni pour mesurer, par exemple, la souffrance perçue, l'impact de la maladie, le fonctionnement physique et la satisfaction avec la vie. D'autres instruments, dont les questions portaient sur des symptômes physiques et psychologiques, devaient mesurer plus globalement « l'état de santé ». Tous ces instruments diffèrent dans la manière dont ils ont été construits, dans les tâches demandées aux sujets interrogés, dans leur fiabilité et dans la robustesse des résultats qu'ils ont permis d'obtenir.

Des instruments **d'auto-évaluation** de la QdV ont été conçus pour évaluer la QdV des patients et d'en mesurer l'évolution au fil du temps en fonction des interventions de soins.

Différents instruments de mesure

Selon le domaine d'application, on distingue les questionnaires génériques des questionnaires spécifiques d'une pathologie.

Les instruments génériques ont été conçus afin de servir d'indicateurs sur l'état de santé et sur la QdV, en se rendant indépendant de la pathologie étudiée, de son degré de sévérité, du traitement et du profil des patients (âge, sexe, origine ethnique,...) permettant ainsi des comparaisons entre des pathologies très différentes. Ces échelles, dont les plus connues et les plus utilisées comme le SIP et le SF-36, sont parmi les plus anciennes et ont fait la preuve de leur fiabilité dans de nombreux domaines de la médecine. Si l'avantage de ces instruments est leur quasi universalité, leur inconvénient majeur consiste en un manque de sensibilité pour la mesure des répercussions spécifiques de pathologies précises, du fait de l'absence d'exploration de certains aspects spécifiques.

L'indice de Karnofsky [10]: Créé en 1949 par un oncologue américain, cette échelle évalue de 10 en 10 avec des extrêmes de 0 à 100, les répercussions sur le plan général des chimiothérapies anticancéreuses (Cf. figure 2). Pour beaucoup d'auteurs, il constitue plus un indice qu'une véritable échelle de QdV puisqu'il mesure un index de « performance ».

Etat général	Index de Karnofsky
Normal, pas de douleur Aucun signe de la maladie	100
Possibilité de mener une activité normale : signes ou symptômes mineurs de la maladie	90
Possibilité de mener une activité normale avec efforts. Quelques signes ou symptômes de la maladie	80
Incapacité de mener une activité normale ou de travailler	70
Nécessité d'une aide occasionnelle	60
Nécessité d'une aide importante et d'une assistance médicale	50
Incapacité : nécessité de soins spéciaux et d'assistance	40
Incapacité sévère nécessitant l'hospitalisation	30
Grabataire	20
Phase terminale	10
Décès	0

Figure 2 : Indice de Karnofsky [10]

Le questionnaire SF-36 (Short Form 36) : c'est l'un des questionnaires génériques internationalement les plus utilisés. Cette échelle s'adresse à toute personne bien portante ou malade. L'échelle SF-36 permet ainsi la comparaison avec d'autres pathologies et la référence à une population en bonne santé. Il ne contient pas d'item spécifique d'une maladie et n'est pas assez précis à lui seul pour évaluer le retentissement spécifique d'une intervention. Ce questionnaire a été développé dans les années 1980 aux USA. Il a été traduit et validé en français [19] et a déjà été utilisé sur des populations de patients atteints de cancer en France [20, 21]. Le SF-36 est rapide et simple, il est constitué de 36 questions qui concernent les

quatre dernières semaines précédant l'interrogation, réparties en 8 domaines : l'activité physique, la vie et les relations avec les autres, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, les limitations dues à l'état psychique, les limitations dues à l'état physique et la santé psychique. Les résultats sont exprimés sous forme de scores qui s'étendent de 0 à 100 (100 étant synonyme de "bonne santé"). Ces huit dimensions permettent de mesurer deux scores résumés de la QdV des individus : le score composite physique (SCP) et le score composite mental (SCM).

Le Sickness Impact Profile (SIP) [22] : Il s'agit de l'un des plus anciens questionnaires de QdV générique, mis au point par Bergner et coauteurs dans les années 1970, dans le but de mesurer les répercussions de pathologies dans 12 domaines de l'état de santé, qui sont : sommeil et repos, alimentation, loisirs, travail, tâches ménagères, déplacements, mobilité, soins du corps, vie sociale, comportement émotionnel, vivacité et communication. Il est constitué de 136 items ; il peut être auto-administré ou administré par l'enquêteur ou même un proche du patient. Chaque réponse nécessite une réponse binaire, et elle est pondérée pour établir un score par domaine, permettant ensuite le calcul d'un score global. Les différentes catégories sont regroupées pour donner un score « physique » et un score « psychosocial ». Plus le score est élevé, plus l'état de santé est altéré. Ce questionnaire anglo-saxon est surtout axé sur l'aspect comportemental du retentissement des pathologies. Ses avantages découlent d'une riche expérience clinique, de son utilisation dans différents domaines de la pratique médicale et également de sa disponibilité dans plusieurs langues. Il a été adapté et traduit en Français par Chwalow et collaborateurs [23]. Ses inconvénients sont de deux ordres : la longueur de mise en œuvre (20 minutes) et une demande de concentration importante de la part du patient.

Le Nottingham Health Profile (NHP) [24] : il a été conçu pour la surveillance de l'état de santé des populations, mais peut être également utilisé pour évaluer les résultats d'une intervention médicale ou sociale. Cette échelle est constituée de 38 états reflétant l'état de santé, comme la mobilité physique et la douleur, et de sept autres états reflétant les circonstances de la vie quotidienne les plus fréquemment altérées par la santé. Chaque item a un poids particulier traduit par un coefficient.

L'Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) [25] : L'HADS est composé de 14 items, sept items évaluant l'anxiété et sept items évaluant la dépression, avec une échelle de réponse en quatre points. Le score à chaque dimension est compris entre zéro et 21. D'après Zigmond et Snaith, un score supérieur à huit correspond à un état anxieux ou dépressif douteux et un score supérieur à dix correspond à un état anxieux ou dépressif certain.

Le Rotterdam Symptom Checklist (RSCL) [26]: Il s'agit d'un questionnaire comportant 30 items, chacun noté de 0 à 3. Les patients doivent indiquer avec quelle intensité ils ont ressenti les différents symptômes la

semaine précédant l'évaluation. Ce questionnaire permet d'obtenir des informations sur la détresse physique et psychosociale. La durée nécessaire pour compléter ce questionnaire est de 5 à 10 minutes.

L'EuroQol 5D [27] : Comme son nom l'indique, cette échelle de QdV est européenne. Il s'agit d'un instrument très simple, d'administration très rapide, puisqu'il ne comporte que 5 items représentant 5 dimensions (mobilité, soins de soi, activités usuelles, douleurs et inconfort, anxiété et dépression). La réponse se fait sur des échelles en 3 points (1 : pas de problème, 2 : problèmes modérés, 3 : problèmes sévères), et donne lieu à un " score ", sous forme de 5 chiffres consécutifs, correspondants aux 5 réponses ; par exemple, un score de 11311 correspond à de sévères difficultés dans l'accomplissement des activités usuelles, alors que les 4 autres domaines ne sont pas altérés. Cette première partie de l'échelle est appelée « EQ-5D descriptive system », et est complétée par une échelle visuelle analogique, dénommée « EQ-5D VAS », qui est une ligne de 20 cm, graduée de 0 à 100, où le patient doit indiquer comment il évalue son état de santé actuel, 0 étant le pire état possible et 100 le meilleur.

Le WHOQOL ou World Health Organization Quality Of Life [13] : Comme son nom l'indique, cette échelle a été développée par l'OMS, et est disponible en deux versions, l'une, comportant 100 items, dénommée WHOQOL-100, et la seconde, le WHOQOL-BREF, en comporte 26. L'intérêt majeur de cette échelle est qu'elle a été développée dans le cadre d'une collaboration internationale entre 15 centres répartis dans le monde, et sa mise au point s'est faite dans l'optique d'une " universalité ", lui permettant de limiter les biais culturels. Dans sa version complète, elle explore 6 domaines : la santé physique (comportant énergie et fatigue, douleur et inconfort, repos et sommeil), la santé psychique (comportant image corporelle et apparence, sentiments négatifs, sentiments positifs, estime de soi, pensée, apprentissage, mémoire et concentration), le niveau d'indépendance (comportant mobilité, activités de la vie quotidienne, la dépendance vis-à-vis de médicaments ou d'aide médicale, capacité de travail), les relations sociales (comportant relations personnelles, entraide sociale, activité sexuelle), l'environnement (comportant ressources financières, liberté et sécurité, accessibilité et qualité du système de soins, environnement domestique, propension à s'informer et à se former, loisirs, environnement physique - pollution, bruits, circulation, climat - , transports), et enfin, la spiritualité et les croyances personnelles. Ainsi, le WHOQOL est un instrument de mesure de QdV plus large encore que d'autres questionnaires génériques, puisqu'il prend en compte des dimensions telles que l'environnement et la spiritualité.

Les questionnaires spécifiques d'une pathologie sont plus sensibles et ne peuvent être comparés avec d'autres pathologies.

En cancérologie, cancérologues et psychométriciens ont développé des auto-questionnaires adaptés à la maladie cancéreuse comprenant un nombre de questions suffisant pour l'exploration des divers aspects de la QdV, mais pas trop longs afin de ne pas lasser le malade. Ces questionnaires ont été mis au point dans

différents pays d'Amérique de Nord et d'Europe, notamment les Pays Bas, la France, l'Italie et la Suisse. L'introduction de la mesure de la QdV dans les essais thérapeutiques multicentriques a contribué au développement d'instruments internationaux. Certains outils ont émergé et se sont imposés en Amérique du Nord comme le FLIC [28] (Functionnal Living Index Cancer), puis le FACT [29] (Functionnal Assessment Cancer Treatment) alors qu'en Europe le questionnaire EORTC QLQ-C30 mis au point par l'Organisation Européenne de Recherche de Traitement du Cancer a supplanté les questionnaires nationaux européens [11]. Les questionnaires FACT et QLQ-C30 sont constitués d'un questionnaire central (explorant les dimensions générales de la QdV) et de modules spécifiques des différents organes atteints par un cancer ou symptômes. Ces questionnaires ont été mis au point pour la plupart en langue anglaise. Il a été de ce fait nécessaire d'en faire une adaptation culturelle en français, ce qui requiert une méthodologie rigoureuse, de façon à s'assurer chez les patients de culture française que la fiabilité et la validité du questionnaire traduit sont maintenues. Le tableau 2 présente les principaux questionnaires disponibles en langue française avec les domaines explorés et les modules disponibles. Les questionnaires FACT et EORTC et leurs modules spécifiques sont actuellement les plus utilisés.

Instrument spécifique de la pathologie cancéreuse	Nombre d'items	Dimensions explorées
FLIC (Schipper H, 1984)	22	Physique, psychologique, relation avec l'entourage
EORTC QLQ-C30 (Aronson, 1993) + modules : <i>Sein, poumon, voies aérodigestives supérieures (VADS) œsophage, côlon-rectum, tumeur cérébrale, estomac, prostate</i>	28+2 Entre 13 et 38 selon les modules	15 5 échelles fonctionnelles et 9 échelles symptomatiques + 1 échelle de santé globale Physique, social, cognitif, fonctionnement personnel et psychologique, état de santé global, fatigue, nausée, vomissement, douleur, dyspnée, insomnie, appétit, constipation, diarrhée, problèmes financiers
FACT G3 (Cella DF, 1993) + modules : <i>sein, tumeur cérébrale, côlon, col utérin, œsophage, VADS, bronches, ovaires, prostate, pancréas, anémie, fatigue...</i>	29+5 entre 7 et 20 selon les modules	5 Physique, familial et social, rapport avec les médecins, bien-être psychologique, bien-être émotionnel
FACIT		4 Idem FACT G3 sans le rapport avec les médecins
Mac Gill QLQ soins palliatifs (Robin Cohen S, 1997)	16 + 1	5 symptômes physiques, bien-être physique, bien-être psychologique, bien-être existentiel, et soutien

Tableau 2: Auto-questionnaires principaux en langue française utilisés en cancérologie [30].

CHAPITRE 1.2: CONCEPTION ET VALIDITE DES INSTRUMENTS DE MESURE

Comme nous avons pu le voir, de nombreux instruments de mesure génériques ou spécifiques sont à la disposition des chercheurs. Néanmoins, la création d'un nouvel outil de mesure peut s'avérer parfois nécessaire lorsque par exemple aucun questionnaire n'existe dans le domaine étudié.

Le développement d'un questionnaire est un processus long, bien codifié, faisant intervenir et collaborer des scientifiques appartenant à plusieurs disciplines (médecins experts de la pathologie, psychologues, méthodologistes, statisticiens) ainsi que des patients [31]. La conception et la validation des instruments de mesures s'effectuent selon une méthodologie rigoureuse (Cf. figure 3). Cette dernière est identique pour les instruments génériques ou spécifiques. Elle aboutit à trois versions de l'instrument : une version pilote, une version opérationnelle et une version validée. Elle comprend successivement une étape qualitative avec avant tout la clarification des objectifs de la mesure, suivie du recueil des informations et la constitution d'une collection d'items qui paraissent pertinents par rapport à l'objectif (version pilote de l'outil). Puis une étape quantitative qui comporte elle-même deux phases, une phase visant principalement à la sélection des items parmi ceux proposés à l'étape qualitative (version opérationnelle) et une phase visant à l'évaluation des propriétés psychométriques de l'instrument (version validée).

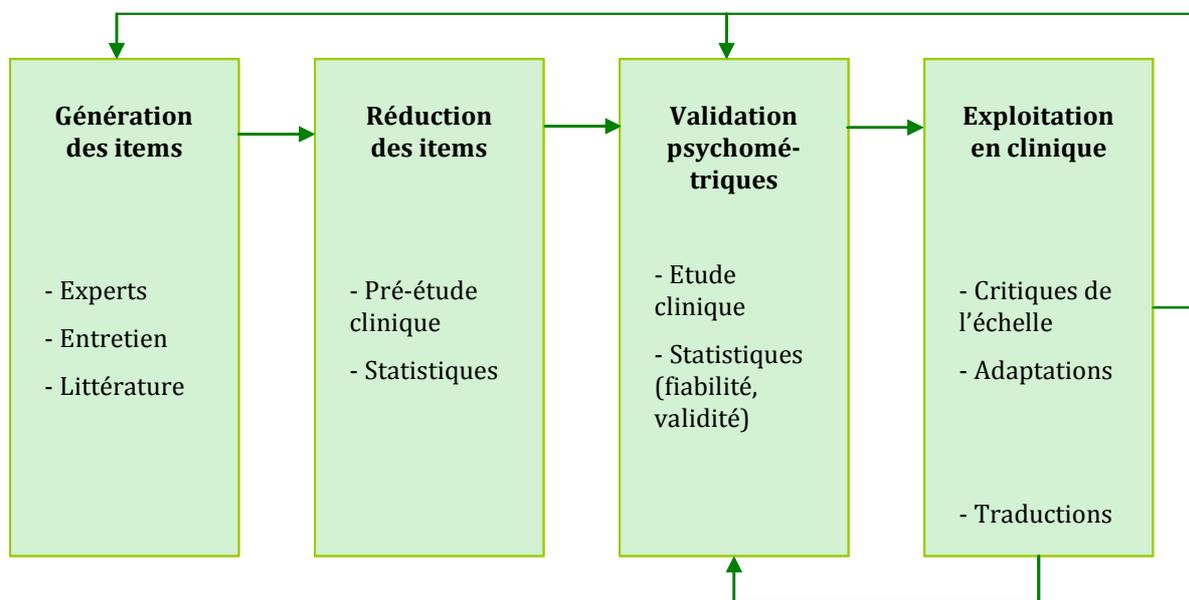


Figure 3: Schématisation des principales étapes de développement d'un questionnaire

1.2.1 Etape qualitative

La première étape de développement d'un instrument de mesure débute par la spécification claire de l'objectif et de la population cible pour lesquels le questionnaire sera utilisé. Une liste la plus exhaustive possible d'items est produite à partir de différentes sources: revue de la littérature, entretiens avec les experts, questionnaires déjà existants. Les patients sont aussi invités à participer à des entretiens structurés avec un psychologue qui les amène à évoquer librement l'ensemble des aspects de leur vie, en rapport avec leur expérience spécifique de la maladie et/ou des traitements. Il est recommandé d'utiliser pour formuler les items, les mots utilisés par les patients lors de ces entretiens. A cette étape sont discutés et décidés :

- Le choix du format d'administration de l'instrument : dans le domaine de la QdV, les questionnaires auto-administrés sont privilégiés. Ils permettent d'éviter les distorsions dues à l'interprétation par un intermédiaire extérieur. Néanmoins, le principal inconvénient est le nombre de données manquantes plus important dans le cas où les sujets refusent de compléter le questionnaire, le remplissent incomplètement, ne comprennent pas le sens des questions et/ou sont illettrés.
- Le nombre d'items et la longueur du questionnaire : L'acceptabilité de l'outil par le patient et la qualité du remplissage dépendent de la compréhension des questions mais également du nombre d'items et du temps de remplissage de l'instrument. Il faut que ce dernier soit bref mais pas au détriment de la validité de son contenu.
- La graduation des réponses : Les réponses à un item peuvent se présenter sous des modalités différentes ; les réponses dichotomiques (oui/non ; présent/absent), les échelles visuelles analogiques (évaluation quantitative de la réponse du répondant) et les réponses à plusieurs degrés. Ces dernières sont plutôt ordinales de type Likert et supposent que chaque modalité soit exclusive et que l'écart entre chaque modalité soit le même. Le nombre de modalités de réponses doit être suffisant pour être discriminant et pas trop élevé pour ne pas entraîner l'embarras du répondant. Le choix d'un nombre pair de réponses impose au répondant de prendre une position vis à vis de l'item et évite une réponse moyenne de facilité.

A la fin de cette étape qualitative la version pilote du questionnaire est établie (Cf. tableau 3).

1.2.2 Etape quantitative

La phase quantitative comprend le développement de la version finale et l'étude de la validité du questionnaire. Les échantillons utilisés dans cette étape doivent être représentatifs de la population dans laquelle sera utilisée le questionnaire.

La première phase de l'étape quantitative concerne la sélection des questions candidates proposées au décours de l'étape qualitative. Il s'agit d'une phase de construction où l'on cherche donc à sélectionner les items les plus performants au sein de tous les items candidats de la version pilote. On obtiendra alors la

version opérationnelle de l'instrument (Cf. tableau 3). Durant cette phase, les analyses portent surtout sur les items, la répartition des réponses, le taux de réponses manquantes et incohérentes. Si le questionnaire est multidimensionnel, des règles de regroupement des items en dimension sont établies à l'aide de techniques d'analyse factorielle telles que les analyses en composante principale (ACP) ou les analyses des correspondances multiples (ACM). Ces techniques permettent de dégager des dimensions non observables directement. Les modèles de réponse à l'item (exemple du modèle de Rasch) sont également de plus en plus utilisés pour tester l'unidimensionnalité, en analysant par exemple, la distribution des écarts entre les réponses calculées et les réponses observées [32]. Ces modèles de réponses à l'item peuvent aussi être utilisés pour évaluer la difficulté des items. Durant cette phase, si certains items n'ont pas les propriétés requises (par exemple : quand il apparaît mesurer un concept différent de celui initialement postulé ou quand les patients répondent rarement), leur présence au sein du questionnaire peut être remise en cause. La phase de d'étude de la validité suit la phase de construction. Elle consiste pour chaque dimension proposée durant la phase de construction à vérifier les propriétés psychométriques requises décrites ci-dessous (acceptabilité, fiabilité, validité interne et externe, sensibilité).

Les propriétés psychométriques:

L'analyse des propriétés psychométriques d'auto-questionnaires de QdV doit permettre de s'assurer de l'absence d'erreurs de mesures significatives, en distinguant les erreurs aléatoires (fiabilité) des erreurs systématiques (validité). Nous avons utilisé la terminologie et les définitions de ces propriétés établies par le groupe COSMIN (« COsensus-based Standarts for the selection of Measurement INstruments ») [33].

Mesure de la fiabilité (« Reliability ») :

La fiabilité caractérise l'importance des erreurs de mesure aléatoires de l'instrument. Elle détermine sa capacité à donner des résultats identiques dans des situations identiques. Elle peut être appréciée par la reproductibilité et la cohérence interne :

- **La reproductibilité (« Reliability ») « intra-observateur »** est vérifiée si des patients, choisis comme étant en état stable dans une période donnée, répondent à deux reprises au même questionnaire en fournissant les mêmes réponses. La méthode « test-retest » permettra de calculer le coefficient de concordance des résultats obtenus en tenant compte de l'évolutivité naturelle (mesure du coefficient de corrélation intra-classe).
- **La cohérence interne (« Internal consistency »)** est appréciée par l'homogénéité d'un questionnaire lors du calcul d'un indice complexe. Elle permet de déterminer si les items du questionnaire sont liés entre eux et avec le score global. Elle se mesure à partir du calcul de la matrice de corrélation item-item et item-score et du coefficient alpha de Cronbach [34]. Si le coefficient alpha est proche de 0,8, la cohérence interne est jugée bonne. Pour une valeur proche de 0,7, elle est jugée adéquate pour les domaines contenant peu d'items.

• **Les erreurs de mesure (« Measurement error »)** : on part du postulat que le score observé est égal au score vrai plus une erreur. Il s'agit de l'erreur qui entoure l'interprétation du score. Plus les résultats d'un test sont fidèles, plus l'erreur entourant le score sera faible. Il n'y a pas de corrélation entre le score vrai et l'erreur de mesure. Au niveau individuel, on peut calculer l'intervalle de confiance entourant le score observé de l'individu en se basant sur deux méthodes : l'erreur type de mesure et l'erreur type d'estimation.

Mesure de la validité (« Validity ») :

La validité est l'aptitude du questionnaire à mesurer la dimension de l'état de santé qu'il cherche à mesurer et à varier avec ce qu'il mesure. On y distingue :

• **La validité de contenu, d'apparence (« Content validity »)** : il s'agit de répondre à la question : « Est-ce que les différents aspects du concept à mesurer par l'instrument sont présents dans l'outil ? » ou « Tous les items présents ont-ils un sens pour ce que l'on cherche à mesurer ? ». Il s'agit d'une partie plutôt qualitative, les experts médicaux et patients concernés testent le contenu du questionnaire : compréhension du questionnaire, modalités de réponse proposées, acceptabilité du questionnaire.

L'acceptabilité d'un questionnaire peut s'évaluer à l'aide de plusieurs indicateurs :

- Le pourcentage de questionnaires ou de données manquantes
- Le pourcentage de questions confuses ou dérangementes
- Le temps mis pour remplir le questionnaire (durée de passation)
- L'effet « plafond » : Il est défini comme une trop grande proportion de patients ayant des scores idéaux (score 100 sur une échelle de 100 par exemple).
- L'effet « plancher » : Il est défini comme une trop grande proportion de patients ayant des scores minimaux.

• **La validité de structure (« Construct validity »)** : Il s'agit d'observer la structure en dimension de l'instrument à l'aide d'analyses factorielles exploratoires (ACP ou FA « Factors analysis ») ou confirmatoire (CFA) ou d'analyse multitrait (« multimethod ») [35]. Elle est explorée en évaluant la distance entre les items décrivant un même domaine et les items appartenant à des domaines différents. Elle permet d'observer un éventuel recouvrement (redondance). Cela permet de vérifier que l'item est plus corrélé avec son propre domaine qu'avec un domaine différent soit que les corrélations [score items]-[score de leur dimension] sont supérieures aux corrélations [score item]-[score des autres dimensions].

• **La validité de critère (« Criterion validity »)** : La validité de critère est mesurée en comparant l'instrument à un instrument de référence lui-même validé (étalon objectif). La validité discriminante est suggérée par l'absence de corrélation entre l'instrument et des variables conceptuellement éloignées ou indépendantes du phénomène étudié. Elle est aussi définie comme la capacité du questionnaire à distinguer des personnes différentes ou des états de santé différents.

Mesure de la sensibilité aux changements (« Responseiveness »)

Une échelle de mesure est sensible aux changements si elle donne des résultats différents chez le même individu à des moments différents ou plus fréquemment sous l'influence d'une intervention connue pour modifier (habituellement améliorer) la QdV. La sensibilité au changement est évaluée à l'aide des coefficients standardisés tels que l'« Effect size » (ES) et le « Standardized response mean » (SRM). Le SRM est définie comme le rapport : valeur moyenne de la différence entre les scores des 1^{ère} et 2^{ème} évaluations divisée par la variance de la différence des scores individuels. Une valeur haute du SRM signifie une grande sensibilité de la réponse. Une valeur négative indique que le score moyen à la 1^{ère} évaluation est plus faible que le score à la 2^{ème} évaluation.

Phases	Objectifs	Moyens et méthodes
Phase conceptuelle	Clarification des objectifs de l'évaluation et identification de la population	Revue de l'état de l'art (littérature, instruments disponibles)
Phase qualitative : Elaboration de la version pilote	Elaboration d'une liste de questions candidates	Revue de la littérature Consultation d'experts Entretiens avec les patients
Phase quantitative 1 : Elaboration de la version opérationnelle	Réduction du nb d'items de la version pilote Finalisation de l'algorithme de calcul des scores	Etude observationnelle: patients représentatifs de la population ciblée. Une seule administration. Elimination des items redondants, confus, mal remplis ou inappropriés. Proposition de règle de regroupement des items en dimensions
Phase quantitative 2 : Elaboration de la version validée	Mesure des propriétés psychométriques transversales du questionnaire réduit	Etude observationnelle: patients représentatifs de la population ciblée. Une seule administration Mesure de: • Acceptabilité du questionnaire • Fiabilité du questionnaire (« reliability », « internal consistency ») • Validité interne et externe du questionnaire (« content validity », « construct validity » et « criterion validity »)
	Mesure des propriétés psychométriques longitudinales du questionnaire réduit	Etude observationnelle: patients représentatifs de la population ciblée. Plusieurs administrations Mesure de: • Reproductibilité dans le temps du questionnaire (« test-retest reliability ») • Sensibilité au changement au cours du temps du questionnaire (« responsiveness »)

Tableau 3: Principales étapes de l'élaboration de la version validée d'un questionnaire de qualité de vie spécifique d'une pathologie [36]

1.2.3 Adaptation transculturelle d'instruments existants

Pour pouvoir utiliser un instrument de mesure existant dans un pays de culture et de langue différentes, ce dernier doit être traduit et adapté avec la plus grande rigueur. Utiliser le même questionnaire quel que soit le pays présente des intérêts majeurs que la création d'un nouvel instrument n'aurait pas. Cela rend possible la comparaison de résultats et une interprétation commune à travers des langues et des cultures différentes, les données provenant du même instrument. Cela facilite aussi la réalisation d'études cliniques à une plus grande échelle avec une participation internationale. De nombreuses recommandations internationales ont été publiées au cours de ces dernières années concernant l'adaptation culturelle des questionnaires dans des langues et des cultures différentes [37-40].

L'adaptation culturelle d'un questionnaire de QdV doit comporter impérativement les deux étapes suivantes : la traduction du questionnaire en une ou plusieurs autres langues et l'étude de la validité du ou des questionnaires traduits afin de s'assurer de la pertinence interculturelle et de l'équivalence conceptuelle avec le questionnaire original [37-40].

Les principales méthodes de développement transculturel ont été développées à partir d'importants projets tels que : le projet WHOQOL de l'OMS [41] , celui du groupe 'Euro NHP' qui a consisté à adapter le questionnaire NHP (« Nottingham Health Profile ») dans les principales langues européennes [42], le projet IQOLA dont l'objectif principal était l'adaptation du SF-36 dans de nombreux pays [43], ou encore le groupe QdV de l'EORTC qui a élaboré un guide détaillant les procédures de traduction [44].

Nous allons détailler la procédure d'adaptation transculturelle d'un instrument établie par l'Institute for Work and Health. Elle est composée de 6 phases [45] formalisant les étapes recommandées antérieurement [38] (Cf. figure 4):

Phase 1 : La traduction traditionnelle. Elle consiste simplement en la traduction par au minimum deux chercheurs bilingues dont la langue cible est la langue maternelle, de l'instrument originel. La particularité de ces traducteurs est que l'un des 2 est au courant des objectifs de l'instrument contrairement à l'autre traducteur. Chaque traducteur fournit un rapport écrit.

Phase 2 : La synthèse. Des sessions de synthèses sont ensuite organisées avec les traducteurs. Elles ont pour objectif de produire ainsi une version cible préliminaire sur la base des discussions portant sur les différences observées entre les diverses traductions.

Phase 3 : Production de rétro-traductions. La rétro-traduction («back-translation») implique que lorsqu'une première version traduite de l'instrument a été réalisée, elle est retraduite par une seconde personne dans sa langue originale. L'écart entre la version originelle et la version retraduite permet

d'identifier les items problématiques. Cette méthode peut être encore plus sophistiquée en réalisant de façon parallèle deux rétro-traductions impliquant alors quatre personnes. Cette méthode peut être considérée idéale; plusieurs chercheurs l'ayant utilisée constatent toutefois qu'il est bien difficile d'obtenir une équivalence parfaite entre la version retraduite et la version d'origine.

Phase 4 : Le comité d'experts. Quelle que soit la méthode retenue pour la production d'une ou de versions préliminaires, il apparaît important que plusieurs personnes (N=5-10) posent un regard critique sur la traduction. Il permet de vérifier si les items de la version originelle sont adaptés dans la culture ciblée. De plus, si certains items problématiques apparaissent après diverses traductions ou rétro-traductions, le comité peut alors être utilisé pour en arriver à déterminer la traduction qui apparaît la plus pertinente. On obtient une version de l'instrument « préfinale ».

Phase 5 : Prétest par un comité de personnes ciblées par l'instrument (N=30-40). Lorsqu'une version préliminaire a traversé les épreuves précédentes, bien qu'elle puisse apparaître avoir conservé une équivalence après la traduction, il est important que les items soient compréhensibles pour les personnes auxquelles elle est destinée. Il est donc utile de la soumettre à un comité représentatif de ces personnes afin d'obtenir une rétroaction de leur part. Ils peuvent faire des suggestions et se prononcer sur des formulations différentes de certains items. Le pourcentage d'items manquants est également analysé. Il est possible de réaliser un prétest auprès d'une population cible (N=20) par interview. Il s'agit d'une autre méthode qui permet de vérifier la clarté des items et s'ils sont énoncés dans un langage accessible pour la population visée.

Phase 6 : Développement de la version finale. Un comité d'experts se réunit pour finaliser la version établie précédemment. L'analyse des propriétés psychométriques de l'instrument est alors réalisée.

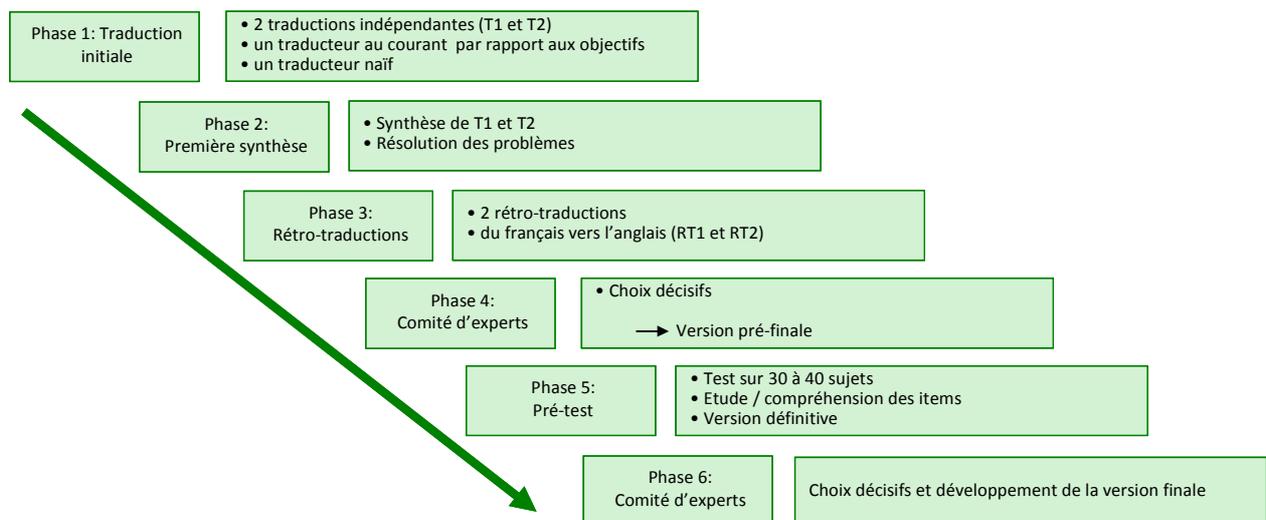


Figure 4: Validation linguistique selon la méthode de l'Institute for Work and Health [45]

CHAPITRE 1.3: UTILISATION DES MESURES

Face à l'augmentation des maladies chroniques, l'importance accordée aux mesures de santé objectives diminue au profit de mesures subjectives (QdV liée à la santé). En effet, les mesures objectives ont un rôle essentiel en clinique (poids, pression artérielle, glycémie, etc.), car elles peuvent apporter une information diagnostique ou pronostique souvent inégalable. Elles ne peuvent cependant prétendre à décrire un patient dans son intimité psychique. Or la prise en compte de la perception par le patient de son propre état de santé est importante dans le choix thérapeutique.

1.3.1 *Etapas de la réalisation d'une étude de qualité de vie [36]*

Etape 1 : Conceptualiser les enjeux étudiés en termes de QdV [36] : Il s'agit d'identifier les domaines concernés par le problème de santé ciblé (à l'aide d'avis d'experts, de revue de la littérature, d'enquête qualitative auprès des patients, de leurs proches...) et d'identifier les principales variables explicatives des variations de scores de QdV. Les objectifs relatifs à la mesure de la QdV peuvent conduire à privilégier un aspect particulier ou une dimension (douleur, fatigue...). Les objectifs doivent être clairement précisés car ils conditionnent le choix des instruments de mesure et le plan expérimental de l'étude.

Etape 2 : Comparer les instruments de mesures de QdV disponibles en termes de contenu (nombre d'items, durée de passation, nombre de modalités de réponse, domaines explorés, modalité de passation, taux habituel de données manquantes). Les informations permettant de calculer le nombre de sujets nécessaire (variance des scores, différences observées entre les états connus) sont recherchées dans la littérature ainsi que celles permettant l'interprétation des résultats (à partir des données des études de références). Si ce n'est pas le cas, des études pilotes doivent être mises en place avant l'étude principale pour recueillir ces informations (Cf. étape 4).

Etape 3 : Choisir un instrument de mesure : le choix des instruments de mesure est important mais difficile. Il se pose entre les instruments génériques et les instruments spécifiques. Les questionnaires spécifiques, plus sensibles aux modifications cliniques du patient, sont plus aptes à détecter une variation de QdV significative que les questionnaires génériques. Mais il peut être intéressant d'associer les deux types de questionnaires. L'attitude la plus fréquemment adoptée en cancérologie est d'utiliser un questionnaire générique de la pathologie suivi d'un module spécifique [46]. Ce choix dépend directement des objectifs fixés. Si aucun instrument de mesure ne répond aux objectifs, il est possible de développer un nouvel instrument.

Etape 4 : Cette étape consiste à vérifier la faisabilité de l'étude en mettant en place des pré-tests (pour vérifier l'acceptabilité du questionnaire et sa pertinence aux yeux des sujets) et des études pilotes (qui correspondent à des études complètes où les hypothèses sont testées avant les études principales et qui

permettent de recueillir des informations en vue de planifier l'étude principale telle que la variance des scores). Cette étape est facultative s'il existe déjà dans la littérature des études préalables sur la population cible et si les renseignements recherchés sont disponibles.

Etape 5 : Mise en place du protocole de recherche. Les hypothèses sont alors reformulées en mettant en œuvre le ou les instrument(s) de mesure choisi(s). La justification de l'étude, l'identification des variables explicatives et des variables à expliquer, les procédures de recueil, de codage et de saisie des données, le traitement des données manquantes et les analyses statistiques des données sont alors détaillés dans le protocole.

1.3.2 Domaines d'application de la qualité de vie en santé

On peut distinguer 3 champs d'application de la mesure de la QdV en santé : la recherche clinique, la pratique clinique quotidienne et la santé publique.

1.3.2.1 En recherche clinique

Actuellement, la mesure de la QdV est fréquemment utilisée comme critère d'évaluation dans les études cliniques. Dès 1985, la « Food and Drug Administration » recommandait ces mesures de santé perçue en oncologie. En effet, c'est principalement lors d'essais thérapeutiques évaluant l'efficacité et la tolérance des médicaments que les mesures de QdV ont trouvé leur place aux côtés des critères de jugement cliniques. Mais la QdV reste le plus souvent un critère secondaire dans ces essais où le critère principal est la survie globale ou sans récurrence, ou le taux de réponse. Néanmoins, la mesure de la QdV peut aussi constituer le critère principal lorsqu'il n'y a pas d'enjeu des traitements sur la survie. C'est le cas, par exemple, de l'évaluation et de la comparaison des traitements palliatifs, ou encore, de l'évaluation de facteurs psychologiques.

Schématiquement, il existe plusieurs situations en recherche clinique dans lesquelles la mesure de la QdV paraît pertinente : 1) dans la situation d'un essai en supériorité randomisé de phase III : les traitements comparés sont de nature différente ou l'un des traitements a une plus grande efficacité mais sa tolérance est susceptible d'être moins bonne. Dans ce cas de figure, la QdV sera un critère de jugement utile pour comparer les 2 traitements. 2) Dans la situation d'un essai en équivalence pour le critère principal : les mesures de QdV permettront d'orienter le choix thérapeutique.

1.3.2.2 En pratique clinique quotidienne

Les mesures de QdV en pratique clinique permettent tout d'abord d'améliorer les relations entre soignants/malade/famille. En effet, en pratique quotidienne, l'évaluation de la QdV des patients rappelle aux médecins l'importance du retentissement de la maladie sur la vie quotidienne. Cela permet également aux soignants de proposer le traitement le plus approprié au patient, d'évaluer le retentissement psycho-

social de la maladie, ou encore d'identifier les patients nécessitant d'un soutien afin d'améliorer leur prise en charge.

1.3.2.3 *En santé publique*

Le concept de QdV introduit au début des années 1980 dans les études économiques où les moyens thérapeutiques, diagnostiques ou de prévention sont analysés en terme de coût/efficacité. Pour aider à légitimer les décisions de politique de santé, la notion de QALY (Quality Adjusted Life Years) a été développée. Il s'agit d'un concept où les années de vie sont ajustées sur la qualité. Le postulat est qu'une survie plus courte est acceptable si un gain en QdV est observé. En effet, chaque année de vie est pondérée par un index variant de 0 à 1 reflétant la QdV : 1 si la QdV est parfaite, 0 si elle est très mauvaise. Les paramètres de prolongation ou d'amélioration de vie sont ainsi mis en balance. Les QALY sont devenus un outil fondamental dans l'évaluation de l'efficacité des programmes de santé [47-49]. De nombreuses pratiques ont ainsi pu être évaluées et comparées : par exemple, pose de valve cardiaque, prothèse totale de hanche, dialyse des sujets âgés ou transplantation cardiaque.

PARTIE 2
APPLICATION DANS LE CANCER COLORECTAL:
Questionnaires de Qualité de vie

PARTIE 2 : APPLICATION DANS LE CANCER COLORECTAL :

Questionnaires de Qualité de vie

Chaque année, plus de 36 000 cas de cancer colorectal (CCR) sont déclarés en France dont 53% chez l'homme soit 15 % des cas de cancer [50]. D'après les estimations, il devrait augmenter dans les prochaines années pour atteindre 45 000 nouveaux cas en 2020. Le CCR occupe en termes d'incidence et de mortalité, la deuxième place chez la femme et le troisième rang chez l'homme [51].

La maladie survient, le plus fréquemment, après l'âge de 50 ans au terme de l'évolution silencieuse d'une tumeur bénigne prenant la forme de polypes. La prise en charge souvent trop tardive de ce cancer est à l'origine d'environ 16 000 décès par an [52] bien que le taux de survie relative des cancers du côlon soit, en France, l'un des plus élevés d'Europe. Le taux cumulé de décès tend à diminuer selon les cohortes de naissance. La survie est liée au stade diagnostic : si le CCR est à un stade I (petite tumeur qui n'a pas pénétré la membrane muqueuse) ou II (tumeur envahissant la paroi musculaire), la survie à 5 ans est de 80% ; pour un stade III (tumeur atteignant les nœuds lymphatiques), elle passe à 35% ; et elle chute à 5% lorsque le cancer devient métastatique (stade IV).

La prise en charge de ces malades évolue. Des nouvelles techniques opératoires apparaissent (recommandation récente de l'exérèse du mésorectum [53, 54], tentatives de préservation sphinctérienne...), l'utilisation de la radiothérapie pré-opératoire pour le cancer du rectum est maintenant habituelle [55, 56] et les traitements médicaux ont beaucoup progressé. Lorsque la tumeur est découverte à un stade avancé, le pronostic reste sombre. Un quart des patients présente un cancer métastatique au diagnostic et un tiers des malades opérés développera ultérieurement des métastases. Cependant, la survie à ce stade s'améliore depuis l'utilisation possible de plusieurs lignes de chimiothérapie.

Quel que soit le traitement choisi, il est donc nécessaire de prendre en compte la QdV des patients.

Le QLQ-C30 et le FACT-G possèdent tous deux un module spécifique du cancer colorectal : le QLQ-CR38 et le FACT-C (version 4) qui semblent être intéressants. Cependant aucun de ces modules n'a été spécifiquement validé en français. Or, pour pouvoir utiliser ces questionnaires dans un pays de culture et de langue différentes du pays d'origine, les modules doivent être traduits, adaptés et validés avec la plus grande rigueur et selon des recommandations méthodologiques publiées.

Notre étude s'est proposée de vérifier que la structure de ces questionnaires respectent bien les propriétés psychométriques requises et qu'ils sont adaptés à la culture française afin d'évaluer la QdV des patients atteints d'un cancer colorectal dans les essais thérapeutiques, voire en pratique quotidienne. Cette étude permet également de mieux connaître les forces et les faiblesses de chaque questionnaire, et d'orienter le choix du questionnaire dans un essai thérapeutique mesurant la QdV.

CHAPITRE 2.1: Validité des questionnaires QLQ-CR38 et FACT-C

Article 1: Validité des questionnaires de qualité de vie pour les patients atteints de cancer colorectaux et comparaison de ces questionnaires: QLQ-CR38 de l'EORTC et FACT-C.

Cf Annexe 1a: «C. Rotonda, T. Conroy, M. Mercier, et al. *Validation of the French version of the colorectal-specific quality-of-life questionnaires EORTC QLQ-CR38 and FACT-C.* Qual Life Res 2008; 17(3):437-45 »

C. Rotonda¹, T. Conroy^{1,2}, M. Mercier³, F. Bonnetain⁴, L. Uwer², J. Miny³, P. Montcuquet³, I. Léonard^{1,2}, A. Adenis⁵, G. Breysacher⁶, F. Guillemin¹

¹ Nancy-Université, EA 4003 - Vandœuvre-lès-Nancy ; ² Centre Alexis Vautrin - Vandoeuvre-lès-Nancy ; ³ CHU – Besançon ; ⁴ Centre Georges-François Leclerc - Dijon ; ⁵ Centre Oscar Lambret – Lille ; ⁶ Hôpital Louis Pasteur - Colmar.

1. Introduction

Chaque année, plus de 36 000 cas de cancer colorectal (CCR) sont déclarés en France dont 53% chez l'homme, soit 15 % des cas de cancer (1). D'après les estimations, il devrait augmenter dans les prochaines années pour atteindre 45 000 nouveaux cas en 2020. Le CCR occupe en termes d'incidence et de mortalité, la deuxième place chez la femme et le troisième rang chez l'homme (2).

Évaluer la Qualité de Vie (QdV) a pris une importance croissante dans le domaine de la santé, tout particulièrement pour les maladies graves tel que les cancers.

Parmi les différents questionnaires mesurant la QdV chez les patients atteints d'un cancer colique ou rectal, deux auto-questionnaires comprenant des questions spécifiques pour ces deux localisations présentent un intérêt particulier et sont disponibles en français. Le questionnaire européen QLQ-CR38 est un module spécifique au cancer colorectal. Il est composé de 38 items. Il s'utilise à la suite du questionnaire EORTC QLQ-C30 qui est composé de 30 items et qui s'adresse à tous les patients atteint d'un cancer, quelque soit la localisation de celui-ci (3).

Le questionnaire américain FACT-C version 4 comporte 36 items, dont 9 sont spécifiques au cancer colorectal. Les 27 autres items font partie du questionnaire FACT-G, qui s'adresse à tous les patients atteints d'un cancer, quelque soit la localisation (4).

Or, pour pouvoir utiliser ces questionnaires dans un pays de culture et de langue différentes du pays d'origine, les modules doivent être traduits, adaptés et validés avec la plus grande rigueur.

L'intérêt de cette étude est donc de vérifier que la structure de ces questionnaires respectaient bien les propriétés psychométriques requises et qu'ils soient adaptés à la culture française afin d'évaluer la QdV des patients atteints d'un cancer colorectal dans les essais thérapeutiques, voire en pratique quotidienne.

2. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale multicentrique.

La population est composée de patients atteints ou ayant été atteints d'un cancer colique ou rectal, âgée de plus de 18 ans, des deux sexes, résidant en France.

Le recrutement a eu lieu dans cinq centres français : le Centre Alexis Vautrin (CAV) de Nancy, Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy, le Centre Oscar Lambret (COL) de Lille, le CHU de Besançon et le Centre Georges-François Leclerc (CGFL) de Dijon.

Quatre groupes de patients atteints ou ayant été atteints de cancer colorectal ont été constitués. Un groupe de patients recevant de la chimiothérapie, un groupe traité par chirurgie, un autre par radiothérapie et un groupe de patients considérés guéris d'un CCR (groupe surveillance). Les temps de mesure des scores de QdV diffèrent selon le traitement (Cf. tableau 1).

Les principales propriétés psychométriques de chaque questionnaire ont été vérifiées telles que la cohérence interne par le calcul du coefficient Alpha de Cronbach, la reproductibilité des questionnaires par le calcul du coefficient de corrélation inter-classe (CCI) pour des patients en état stable traités par chimiothérapie et la validité de la structure externe par la technique de comparaison de groupes connus : maladie métastatique versus non métastatique ; présence d'une stomie versus pas de stomie ; Indice de Karnofsky $70 \leq$ versus ≥ 80 .

L'acceptabilité des questionnaires a également été étudiée (temps mis pour remplir les questionnaires, pourcentage de données manquantes, confuses/dérangeantes...) ainsi que la préférence des patients pour l'un des questionnaires.

3. Résultats

209 patients ont été inclus entre Avril 2003 et février 2007 : 71 patients traités par chimiothérapie, 15 par chirurgie, 56 par radiothérapie et 67 en cours de surveillance.

L'âge moyen est de 67 ans, 62% des patients sont de sexe masculin, 55% présentent un cancer du rectum, 19% des patients portent une stomie (72% si cancer du rectum) et 27 % ont une maladie métastatique.

3.1 Acceptabilité des questionnaires et préférence

Le temps moyen de remplissage des trois questionnaires varie de 7,2 à 9,6 minutes. Quarante vingt trois pour cent des patients ont rempli les questionnaires sans avoir recours à une aide extérieure. La majorité des patients ont considéré les questions comme claires et faciles à comprendre.

Concernant l'acceptabilité des questionnaires, 29 % des hommes et 37,5% des femmes n'ont pas répondu aux questions d'ordre sexuel du QLQ-CR38 et 44% des patients n'ont pas répondu à l'item «je suis satisfait de ma vie sexuelle » du FACT-C. 68,1% des patients n'ont de préférence pour aucun des questionnaires, 20,5% des patientes préfèrent les questionnaires de l'EORTC et 11,4% le FACT-C.

3.2 Propriétés psychométriques des questionnaires:

3.2.1 Reproductibilité

Elle a été étudiée chez 34 patients sous chimiothérapie. Les résultats montrent une bonne reproductibilité du QLQ-CR38 (CCI de 0,70 à 0,98), excepté pour les troubles sexuels chez la femme (cependant seulement 3 femmes ont répondu aux items de ce domaine) et la question sur la perte de poids, et une excellente reproductibilité du FACT-C sauf pour le bien-être social.

3.2.2 Cohérence interne

On observe une bonne cohérence interne pour les deux questionnaires (Alpha de Cronbach > 0,50), excepté pour 2 domaines du QLQ-CR38: les effets secondaires de la chimiothérapie et les symptômes digestifs.

3.2.3 Validité discriminante

Pour le QLQ-CR38, les résultats sont conformes aux hypothèses:

Le score du domaine « perspectives d'avenir » est plus bas en cas de métastases. Des perturbations de l'image corporelle sont observées pour les patients porteurs d'une stomie. Ce questionnaire discrimine les patients selon leur indice de Karnofsky (IK) sauf pour les troubles sexuels et les problèmes mictionnels. En effet, les scores fonctionnels sont meilleurs et moins de symptômes sont observés lorsque l'état général est bon (IK \geq 80). Concernant le FACT-C, ce questionnaire est moins performant et ne discrimine les patients qu'en fonction de leur indice de Karnofsky.

4. Conclusion

Cette étude multicentrique confirme la validité du FACT-C et souligne les limites du QLQ-CR38 pour évaluer la QdV des patients atteints d'un CCR.

Le FACT-C est plus court et prend moins de temps à remplir. Il présente une excellente reproductibilité et une bonne cohérence interne mais une validité discriminante limitée.

Seuls les domaines fonctionnels du QLQ-CR38 montrent une bonne cohérence interne. Les questions des domaines de symptômes nécessitent d'être affinées pour améliorer leurs performances.

Cette étude a donc permis de mieux connaître les forces et les faiblesses de chaque questionnaire, et d'orienter le choix du questionnaire dans un essai thérapeutique mesurant la QdV.

Références

1. Hill C, Doyon F. [The frequency of cancer in France in year 2002, and trends since 1968]. Bull Cancer. 2006; 93:7-11.
2. Ganry O, Boche T. [Prevention practices and cancer screening among general practitioners in Picardy (France)]. Bull Cancer. 2004; 91(10):785-91.
3. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. Qual Life Res 1994;3(5):353-64.
4. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993;11(3):570-9.

Tableau 1: les différentes administrations des auto-questionnaires selon le groupe d'appartenance

<i>Groupes</i>	<i>Population</i>	<i>1^{ère} administration</i>	<i>2^{ème} administration</i>	<i>3^{ème} administration</i>
1	Chimio adjuvante ou palliative cancer colique ou rectal	À J1 de la 1 ^{ère} cure	À J1 de la 3 ^{ème} cure	À J1 de la 4 ^{ème} cure
2	Chirurgie 1^{ère} ou exclusive cancer colique ou rectal	Dans les 4 semaines précédent le geste chirurgical	Au moins 3 semaines après l'intervention chirurgicale	
3	Radiothérapie préopératoire (avec ou sans chimio) cancer du rectum	Dans les 4 semaines précédent le débt de la radiothérapie	Ds la dernière semaine de la radiothérapie	
4	Patients considérés comme guéris cancer colique ou rectal	Lors de la consultation pour surveillance		

CHAPITRE 2.2: Sensibilité aux changements des questionnaires QLQ-C30, QLQ-CR38 et FACT-C

Article 2. : Etude de la sensibilité aux changements de trois questionnaires de qualité de vie dans le cancer colorectal : QLQ-C30, QLQ-CR38 de l'EORTC et FACT-C.

Cf Annexe 1b: « L. Uwer, C. Rotonda, J. Miny et al. *Responsiveness of EORTC QLQ-C30, QLQ-CR38 and FACT-C quality of life questionnaires in patients with colorectal cancer.* » Révision

Lionel UWER^{1,2}, Christine ROTONDA^{1,2,3,4}, Joëlle MINY⁵, Marie-Christine KAMINSKY¹, Mariette MERCIER^{4,5}, Laetitia TOURNIER-RANGEARD¹, Isabelle LEONARD^{1,2}, Philippe MONTCUQUET⁵, Philippe RAUCH^{1,3}, Francis GUILLEMIN^{2,3,4}, Thierry CONROY^{1,2}.

¹ Centre Alexis Vautrin, Département d'oncologie médicale, Vandœuvre-lès-Nancy, France; ² Université de Nancy, Université Paul Verlaine de Metz, Université Descartes de Paris, EA 4360 Apemac, Vandoeuvre-lès-Nancy, France; ³ INSERM, CIC-EC CIE6, Nancy, France; ⁴ Plateforme Qualité de vie en Cancérologie, Cancéropôle du Grand-Est, Nancy, France ; ⁵ CHU, Besançon, France.

1. Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est beaucoup plus fréquent dans les pays industrialisés. La prise en charge de ces malades évolue. Des nouvelles techniques opératoires apparaissent, l'utilisation de la radiothérapie préopératoire pour le cancer du rectum est maintenant habituelle et les traitements médicaux ont beaucoup progressé. Ces traitements peuvent affecter la qualité de la vie des patients (QdV) et peuvent être responsables d'effets secondaires et de séquelles. De nombreux questionnaires évaluent le QdV des patients atteints de CCR. Les instruments les plus fréquemment utilisés sont :

- Le questionnaire européen QLQ-CR38 qui est un module spécifique au CCR. Il a été mis au point par Mirjam Sprangers et coll. Il est composé de 38 items et s'utilise à la suite du questionnaire EORTC QLQ-C30 qui est composé de 30 items et qui s'adresse à tous les patients atteint d'un cancer, quelque soit la localisation de celui-ci (1).
- Le questionnaire américain FACT-C version 4 qui comporte 36 items, dont 9 sont spécifiques au CCR. Les 27 autres items font partie du questionnaire FACT-G qui s'adresse à tous les patients atteints d'un cancer, quelque soit la localisation (2).

Peu de données sont disponibles dans la littérature sur la sensibilité aux changements des instruments de mesure de QdV en cancérologie. Comme nous l'avons décrit précédemment, il existe plusieurs questionnaires de QdV avec des modules génériques (le QLQ-C30) et spécifiques (QLQ-C38 et FACT-C) utilisés dans le CCR. Il a été montré que les questionnaires spécifiques présentaient généralement une meilleure sensibilité aux changements que les questionnaires génériques (3). Cependant, quel est le plus

adapté à mesurer par exemple la QdV chez des patients en cours de chimiothérapie palliative ou traités par radiothérapie préopératoire?

Une des propriétés qui nous semble donc importante à analyser est l'étude de la sensibilité aux changements mesurés par ces questionnaires. Quel est l'instrument de mesure qui va avoir la meilleure capacité à détecter le changement ? Une échelle de mesure est sensible aux changements si elle donne des résultats différents chez le même individu à des moments différents ou plus fréquemment sous l'influence d'une intervention connue pour modifier (habituellement améliorer) la QdV.

Pour cela, nous nous intéressons à deux populations pour lesquelles le changement d'état clinique peut être facilement évaluable: les patients traités par chimiothérapie pour un CCR et les patients traités par radiothérapie préopératoire d'un cancer rectal.

Cette étude a donc pour objectif d'étudier et de comparer la sensibilité au changement des questionnaires QLQ-C30, QLQ-CR38 et FACT-C chez des patients traités pour un CCR.

2. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale multicentrique. La population est composée de patients atteints ou ayant été atteints d'un cancer colique ou rectal, âgés de plus de 18 ans, des deux sexes, résidant en France.

Le recrutement a eu lieu dans cinq centres français : le Centre Alexis Vautrin (CAV) de Nancy, Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy, le Centre Oscar Lambret (COL) de Lille, le CHU de Besançon et le Centre Georges-François Leclerc (CGL) de Dijon.

2 groupes de patients ont été étudiés :

- les patients recevant de la chimiothérapie adjuvante ou palliative (groupe chimiothérapie).
- les patients traités par radiothérapie préopératoire pour un cancer rectal avec ou non une chimiothérapie concomitante (groupe radiothérapie).

Les patients ont complétés les 3 questionnaires à plusieurs reprises selon le groupe (Cf. tableau 1). Et l'ordre de passation de ces questionnaires était randomisé.

Afin de comparer les questionnaires en ce qui concerne leur performance pour identifier un changement de QdV, le SRM (Standardized Response Mean) a été calculé. Il s'agit du rapport : $\frac{\text{delta QdV}}{\text{variance de delta QdV}}$ qui permet de quantifier le changement au-delà de l'erreur de mesure de ce changement.

Nous avons considéré pour le SRM qu'un résultat en valeur absolue supérieur ou égal à 0,8 reflétait un changement d'état clinique important, un résultat supérieur ou égal à 0,5 reflétait un changement modéré et un résultat supérieur ou égal à 0,2 reflétait un changement faible (4).

L'analyse des propriétés psychométriques (acceptabilité, cohérence interne, reproductibilité et validité de structure externe) de chaque auto-questionnaire de QdV a été réalisée et publiée précédemment (5).

3. Résultats

Entre Avril 2003 et février 2007, 71 patients ont été traités par chimiothérapie (groupe chimiothérapie) et 56 par radiothérapie (groupe radiothérapie).

Entre la 1^{ère} et la 4^{ème} cure de chimiothérapie, 5 patients ont considéré leur état général en dégradation, 33 comme « stable » et 17 en amélioration.

Entre le début et la dernière semaine de radiothérapie, 10 patients ont perçu une dégradation de leur état de santé, 21 étaient stables et 22 en amélioration.

L'indicateur de la sensibilité au changement a été calculé à partir des données des patients qui considéraient leur état de santé en amélioration.

Concernant le groupe chimiothérapie :

Concernant le QLQ-C30, le SRM des domaines « bien-être physique », « bien-être émotionnel », « fonctions cognitives », « activité quotidiennes » et « fatigue » montre une abilité modérée à détecter un effet de la chimiothérapie (SRM>0,50). Et le domaine « Santé global et QdV » est fortement sensible à l'effet de la chimiothérapie (SRM=0,96). Le QLQ-CR38 et FACT-C ne semblent pas être sensible au changement clinique pour ce groupe sauf pour le domaine « perte de poids », « perspective future » et « symptômes gastro-intestinaux » du QLQ-CR38 (valeur absolue du SRM de 0,49 à 0,70) et « bien-être physique » du FACT-C (SRM=0,75).

Concernant le groupe radiothérapie :

Très peu de différence cliniquement significative est retrouvée dans les 3 questionnaires. Seuls les domaines « problème de miction urinaire » et « plaisir sexuel » du QLQ-CR38 présentent une forte capacité à détecter un changement du à la radiothérapie (SRM=0,88 et 0,87 respectivement).

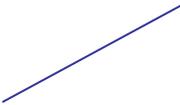
4. Conclusion

La sensibilité au changement de ces 3 auto-questionnaires chez des patients qui ont considérés leur état de santé comme « meilleur » diffère selon le type de traitement : le QLQ-C30 semble être le questionnaire le plus approprié pour mesurer et détecter le changement de QdV chez des patients en chimiothérapie. Les résultats du QLQ-CR38 confirment la nécessité d'une mise à jour de ce questionnaire. Une nouvelle version a été réalisée (le QLQ-CR29). Les résultats du FACT-C ne nous permettent pas de conclure à une bonne sensibilité aux changements de ce questionnaire.

Références:

1. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. Qual Life Res 1994;3(5):353-64.
2. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993; 11(3):570-9.
3. Conroy T, Blazeby JM. Health-related quality of life in colorectal cancer patients. Expert Rev Anticancer Ther 2003;3(4):493-504
4. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences. New-York – Academic Press 1977.
5. Rotonda C, Conroy T, Mercier M, et al. Validation of the French version of the colorectal-specific quality-of-life questionnaires EORTC QLQ-CR38 and FACT-C. Qual Life Res 2008 Apr; 17(3):437-45.

Tableau 1: les différentes administrations des auto-questionnaires selon le groupe d'appartenance

<i>Groupes</i>	<i>Population</i>	<i>1^{ère} administration</i>	<i>2^{ème} administration</i>	<i>3^{ème} administration</i>
1	Chimiothérapie adjuvante ou palliative <i>cancer colique ou rectal</i>	À J1 de la 1 ^{ère} cure	À J1 de la 3 ^{ème} cure	À J1 de la 4 ^{ème} cure
2	Radiothérapie préopératoire (avec ou sans chimio) <i>cancer du rectum</i>	Dans les 4 semaines précédant le début de la radiothérapie	Dans la dernière semaine de la radiothérapie	

PARTIE 3
APPLICATION DANS LE CANCER DU SEIN :
ÉTUDE FATSEIN

PARTIE 3 : APPLICATION DANS LE CANCER DU SEIN : ÉTUDE FATSEIN

Pendant longtemps en oncologie, l'efficacité d'un traitement a été appréciée en termes de taux de réponse et de prolongation de survie. Si ces critères restent importants, ils ne sont plus suffisants pour évaluer l'effet d'une thérapeutique. Nous savons que la plupart des traitements du cancer en général et du cancer du sein en particulier, sont agressifs et responsables de conséquences physiques, psychologiques et sociales. Ainsi l'évaluation de la QdV en cancérologie est de plus en plus souvent incluse comme critère d'évaluation dans les essais cliniques au même titre que la survie ou le taux de réponse [57, 58].

Le cancer du sein est aujourd'hui, chez la femme, le cancer le plus répandu. Proportionnellement au nombre de cas, la mortalité a beaucoup baissé. Au cours des trois dernières décennies, de nombreux progrès thérapeutiques ont permis une amélioration du pronostic. De plus les indications de mastectomie se sont progressivement réduites et la chirurgie conservatrice est plus fréquemment possible. Associée à la radiothérapie externe, elle offre un contrôle local pour une survie équivalente [59]. La technique du ganglion sentinelle a réduit la morbidité liée au curage ganglionnaire, sans excès de risque de récurrence locale ou systémique [60]. En parallèle, les traitements systémiques adjuvants ont permis une augmentation de la survie sans récurrence et de la survie globale [61, 62]. Les traitements adjuvants sont administrés suite au traitement chirurgical. Néanmoins, ces progrès thérapeutiques ne sont pas sans conséquence sur la QdV des patientes. En effet, la QdV des patientes atteintes de cancer du sein est réduite par les séquelles des différents traitements, les effets secondaires de ces traitements (nausées, douleurs, fatigue) et le retentissement psychologique de la maladie (anxiété, dépression). Plusieurs études ont montré que l'effet des traitements du cancer du sein n'a pas les mêmes impacts sur la QdV selon le type de chirurgie [63-66] et le type de traitement adjuvant [66-69]. Cependant, l'effet de la mastectomie sur la QdV est controversé [70, 71]. L'influence de l'âge est en revanche connue: les femmes jeunes présentent une moins bonne QdV mentale et une meilleure QdV physique [63, 72, 73]. Et les répercussions psychologiques de la maladie souvent retrouvées dans la littérature, sont la détresse psychologique, la dépression, l'anxiété... [74]. Avec un recul d'au moins 5 ans, la QdV s'avère satisfaisante et tendrait à s'améliorer avec le temps. Néanmoins, l'image corporelle et la vie sexuelle restent perturbées par la maladie et ces femmes témoignent de quelques problèmes spécifiques, comme la gestion des symptômes à long terme et les conséquences des thérapies adjuvantes telle qu'une fatigue persistante [75-79].

En effet, la fatigue est certainement l'un des effets secondaires le plus fréquemment rencontré chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et pourtant souvent négligé par le cancérologue car dans la pratique quotidienne, la fatigue est rarement mesurée [80]. Cette fatigue entraîne une détérioration de la QdV, sur le plan à la fois physique, psychique et socioprofessionnel [81, 82].

CHAPITRE 3.1: JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE

3.1.1 Le cancer du sein

3.1.1.1 Épidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins et représente le tiers des cancers. En France, le cancer du sein touche près de 51 000 femmes par an et est responsable d'environ 11 000 décès [3]. Il atteint environ une femme sur onze et est responsable de 19,9 % des décès par cancer chez la femme (données du Centre International de Recherche sur le Cancer, Globocan 2002). Le nombre de cas diagnostiqués augmente d'environ 2,4 % par an mais le nombre de décès par cancer du sein n'augmente que de 1 % (Cf. figure 5). Plus de 50 % des cancers sont observés après 65 ans et près de 10 % avant 35 ans. En effet, le cancer du sein survient rarement avant 30 ans, ensuite son incidence croît rapidement pour atteindre un pic entre 60 et 64 ans.

La région Lorraine est classée au quatrième rang en ce qui concerne la surmortalité par cancer. La mortalité prématurée est significativement supérieure à la moyenne nationale. Il n'existe pas de registres généraux des cancers dans les départements lorrains. Les données épidémiologiques en cancérologie pour la région Lorraine sont disponibles grâce aux travaux réalisés par le réseau FRANCIM (réseau français des registres du cancer). En 2000, 1567 nouveaux cas de cancer du sein en Lorraine ont été diagnostiqués (pour 4680 nouveaux cas chez la femme tous cancers confondus).

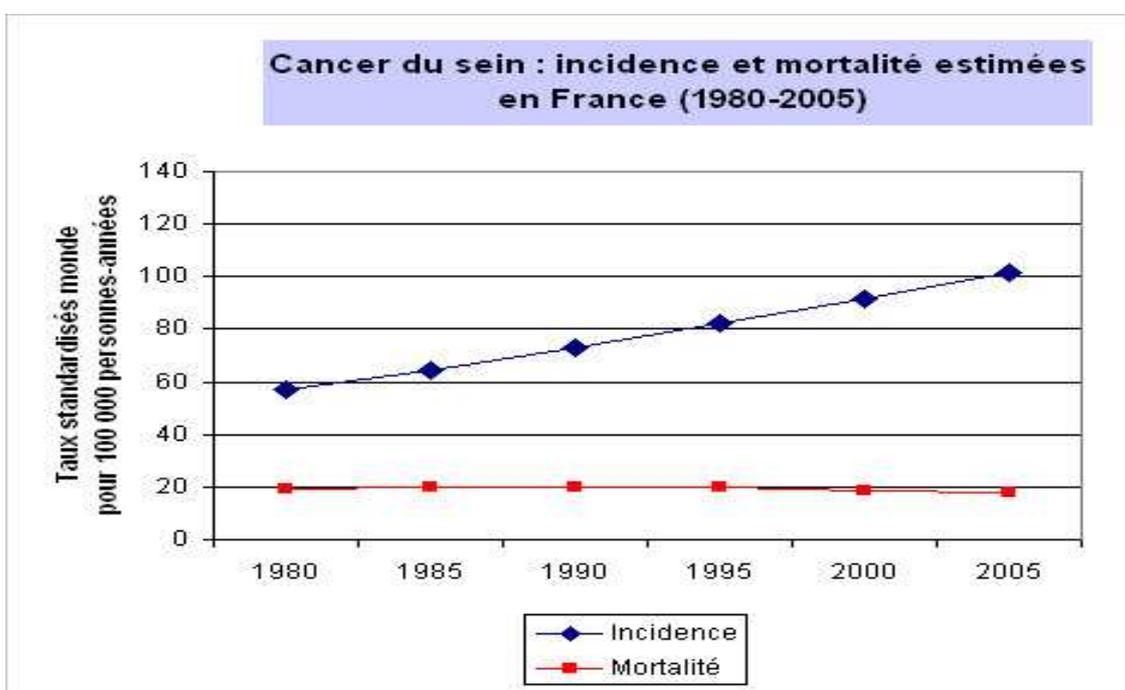


Figure 5: Incidence et mortalité du cancer du sein estimées en France (1980-2005) ; estimations à partir des données des registres du réseau FRANCIM et du CepiDC.

3.1.1.2 Facteurs de risque

Les facteurs de risque [83] qui favorisent l'apparition d'un cancer du sein sont le sexe féminin, un âge plus élevé, un antécédent personnel de cancer du sein, l'existence d'un gène de prédisposition BRCA1 ou BRCA2, des facteurs de la vie hormonale [84] (règles précoces, nulliparité ou pauciparité, première grossesse au delà de 28 ans, absence d'allaitement maternel) et une vie génitale prolongée (ménopause tardive, traitement hormonal substitutif) [85], ou encore un haut niveau socio-économique avec des facteurs nutritionnels (surcharge pondérale après la ménopause, consommation d'alcool supérieure à 40g/jour [86]).

3.1.1.3 Classification des tumeurs du sein

Les cancers in situ

Aussi appelés états « précancéreux », ce sont des cancers qui se développent dans la lumière des canaux galactophores et des lobules sans franchir la membrane basale et sans envahir le tissu conjonctif. Ils peuvent donc être intracanalaires avec une évolution inéluctable vers l'invasion, ou intralobulaires, avec un risque d'évolution vers un cancer invasif dans 35% des cas.

Les cancers infiltrants ou invasifs

Ce sont des cancers dont les cellules tumorales ont envahi le tissu conjonctif et peuvent donner des métastases. Dans 75% des cas, il s'agit d'une forme commune (carcinome canalaire infiltrant), mais il peut y avoir d'autres formes plus rares (le carcinome lobulaire infiltrant, le carcinome mucineux, papillaire, médullaire, tubuleux...). Dans le cas des cancers infiltrants, les métastases peuvent être locorégionales ou générales. Dans le premier cas, elles atteignent les ganglions (N) axillaires, la chaîne mammaire interne et sus-claviculaires. La présence de ganglions envahis démontre que les cellules malignes ont emprunté les vaisseaux lymphatiques qui drainent le sein. C'est la chaîne axillaire contenant environ 80 ganglions lymphatiques exposés au risque métastatique qui est colonisée en premier par les cellules cancéreuses, de bas en haut, puis la chaîne mammaire interne. Dans le second cas, les métastases sont situées à distance en empruntant la voie lymphatique et / ou veineuse et peuvent se disséminer au niveau des os, de la plèvre, des poumons, du foie et du cerveau.

Autres tumeurs malignes non épithéliales

Il peut s'agir d'un sarcome, dont le pronostic est mauvais, ou d'un lymphome.

3.1.1.4 Traitements du cancer du sein infiltrant

La chirurgie

Elle constitue le traitement essentiel de la maladie au stade loco-régional.

Il existe deux types de chirurgie, la chirurgie radicale et la chirurgie conservatrice. La chirurgie radicale ou mastectomie totale est associée à un curage axillaire complet. La reconstruction peut être immédiate

(lorsque aucun traitement ne sera nécessaire) ou différée. La chirurgie conservatrice comprend la «tumoréctomie large», la «mastectomie partielle», ou encore la «quadrantectomie» [87]. Elle peut être associée à un curage axillaire. Néanmoins, pour les petites tumeurs (< 2cm), le risque d'avoir un ou plusieurs ganglions touchés par la maladie est de 20 à 30 %, ce qui signifie que dans 70 à 80 % des cas, il est inutile de les enlever. En effet, il existe une corrélation entre la taille tumorale clinique et le nombre de ganglions envahis. Le type histologique, le grade SBR, et la présence ou l'absence de récepteurs hormonaux influent aussi sur le risque d'envahissement ganglionnaire [88].

Aussi, la technique du ganglion sentinelle permet d'identifier, de prélever et d'analyser le premier ganglion axillaire qui draine la lymphe venant du sein [60]. Si ce ganglion sentinelle est libre de toute cellule cancéreuse, il n'est pas nécessaire de réaliser l'ablation des autres ganglions et permet d'éviter ainsi les complications tardives du curage qui sont surtout le lymphoedème, des douleurs, ou une raideur de l'épaule.

L'analyse au microscope de ces prélèvements va déterminer la suite du traitement (radiothérapie et/ou chimiothérapie et/ou hormonothérapie).

La chimiothérapie adjuvante

Nous nous sommes intéressés aux traitements adjuvants administrés après une chirurgie pour cancer du sein infiltrant, c'est pourquoi, seuls ces traitements sont décrits plus en détails.

La chimiothérapie adjuvante correspond à l'administration de médicaments anticancéreux après la chirurgie comme complément au traitement du cancer et pour réduire le risque de métastases.

Si les progrès thérapeutiques ont été importants dans ces vingt dernières années, c'est en particulier grâce à la systématisation de ces traitements adjuvants. En effet, la chimiothérapie adjuvante améliore incontestablement la survie sans rechute et la survie des patientes qui ont présenté un cancer du sein. Elle est préconisée après une chirurgie dans le but de détruire des métastases infra-cliniques.

Les méta-analyses du groupe « Early Breast Trialist's Collaborative» regroupant 47 essais randomisés comparant un groupe de malades atteintes d'un cancer du sein recevant une chimiothérapie adjuvante à un groupe contrôle sans chimiothérapie a montré à 10 ans une réduction significative de récurrence de 23,5% et de mortalité de 15,3% [89, 90].

Une chimiothérapie adjuvante n'est pas proposée de façon systématique à toutes les patientes. Elle est proposée lorsque le cancer présente plus de risques de développer des métastases soit chez les patientes porteuses d'une tumeur de pronostic défavorable avec un risque de rechute supérieur ou égal à 10 % [91].

La présence d'un seul facteur péjoratif suffit donc pour rendre le pronostic réservé. Selon la conférence de consensus d'experts du cancer du sein de Saint-Gallen en 2007, le groupe de patientes à haut risque est défini par la présence d'un envahissement ganglionnaire. Le groupe à bas risque comporte simultanément tous les facteurs suivants de bon pronostic: patientes de 35 ans ou plus, tumeur de petite taille histologique ($pT \leq 2\text{cm}$), bien différenciée (grade 1), des ganglions axillaires non envahis ($pN0$) et un pourcentage

raisonnable de cellules avec expression de récepteurs hormonaux (seuil arbitraire: 10% de cellules RH+). Et le groupe à risque moyen est pN0 et présente au moins un facteur quelconque de mauvais pronostic : pT >2cm ou RH- ou grade 2/3 ou âge de 35 ans ou moins [92].

L'usage de ces 5 facteurs pronostiques permet de déterminer le risque de rechute dans les 10 ans suivant le traitement du cancer du sein.

Pour le groupe à faible risque, il n'y a pas d'indication de chimiothérapie.

Il est important d'identifier les patientes du groupe à risque moyen grâce aux facteurs pronostiques cités ci-dessus et de leur proposer un traitement de chimiothérapie adjuvante standard (par exemple 6 cycles de FEC 100 : 5-Fluorouracile 500mg/m², Epirubicine 100 mg/m², Cyclophosphamide 500mg/m² tous les 21 jours). En effet, les anthracyclines diminuent le risque annuel de décès de 38% avant 50 ans et de 20% pour la tranche d'âge 50-69 ans supplémentaire par rapport au protocole CMF [62].

Pour les tumeurs N+ (groupe à haut risque) ou selon le cas pour les tumeurs N- de pronostic défavorable, le protocole souvent prescrit en adjuvant est 3 cycles de FEC 100 suivi de 3 cycles de docétaxel (Taxotère[®]) [93]. Cette nouvelle molécule a obtenue une autorisation de mise sur le marché pour chimiothérapie adjuvante en 2005 et son efficacité a été démontrée sur la survie des patientes (N+). En effet, l'étude de phase III de Martin et al. a démontré que le Taxotère[®] améliore significativement la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire [94]. Ce schéma thérapeutique est plus lourd que le protocole standard car il est plus hématotoxique et plus à risque de neutropénie fébrile. Une seule étude a évalué ses conséquences sur la vie quotidienne des patientes (Martin et al.) et a montré une fatigue accrue chez les patientes traitées par docétaxel (80,8% des patientes traitées par docétaxel sont fatiguées contre 71,2% pour le groupe contrôle, p<0.001) [94].

Le trastuzumab (Herceptin[®]) est un anticorps monoclonal qui se fixe à la partie extracellulaire du récepteur HER2. Plusieurs études concordantes montrant que pour les patientes ayant un cancer du sein HER2 positif (N+) ou (N-) à haut risque, la prescription d'un an d'Herceptin[®] hebdomadaire diminuait le risque de récurrence de moitié avec toutefois un risque significatif de toxicité cardiaque, habituellement réversible, et au prix d'un traitement beaucoup plus long [95-97].

La radiothérapie

La radiothérapie tient une place importante dans le traitement du cancer du sein au stade loco-régional surtout depuis l'avènement du traitement conservateur. Elle est le plus souvent associée à la chirurgie en postopératoire pour les petites tumeurs, ou elle peut suivre une chimiothérapie adjuvante. Plus rarement, elle peut être utilisée de façon exclusive lorsque une chirurgie est contre-indiquée [98]. Un traitement de radiothérapie se déroule en 5 étapes : le centrage et le repérage de la zone traitée, la préparation de la mise en traitement, le calcul de la distribution de la dose (dosimétrie), le traitement proprement dit et la surveillance pendant le traitement. Le traitement comprend une séance de radiothérapie par jour pendant quatre à cinq jours successifs et ce, durant cinq à huit semaines.

Après une chirurgie conservatrice, les rayons sont dirigés sur le sein et les gîtes ganglionnaires (sauf l'aisselle de drainage). La dose minimale utilisée est de 50 Gray. Pour les femmes de moins de 50 ans, un complément de dose à l'endroit où se trouvait la tumeur (lit opératoire) est systématique.

Les séquelles de la radiothérapie apparaissent longtemps après la fin du traitement et peuvent être durables (ex : douleur de la zone traitée, rougeur de la peau, œdème du sein, perte de souplesse de la peau, fatigue) [99].

L'hormonothérapie

L'hormonothérapie permet de réduire le risque de développer des métastases à distance et diminuer le risque d'apparition du cancer dans le sein indemne de la maladie. Il s'agit d'un traitement général comme la chimiothérapie qui agit sur tout le corps et vise à empêcher l'action de certaines hormones sur les cellules cancéreuses afin de réduire ou de stopper leur croissance. Tous les cancers du sein ne réagissent pas à l'effet de l'hormonothérapie. Seuls les cancers hormono-dépendants (les cellules cancéreuses possèdent alors des récepteurs hormonaux à leur surface) sont sensibles à ce traitement.

L'hormonothérapie des cancers du sein est différente selon que la femme traitée est – ou n'est pas ménopausée. Chez la femme ménopausée, le tamoxifène (antioestrogènes) a été le traitement de référence. Les principaux effets de ce traitement sont des bouffées de chaleur, une prise de poids et des pertes vaginales. Néanmoins, le tamoxifène est connu pour être assez bien toléré par la majorité des patientes. Mais ces dernières années les standards se sont orientés vers un remplacement progressif du tamoxifène par une antiaromatase en situation adjuvante, dont la tolérance est souvent moins bonne. Ce traitement per os est à prendre par la patiente chaque jour pendant 5 ans. Chez la femme non ménopausée, l'hormonothérapie consiste à bloquer la production des hormones à l'aide d'agonistes de l'hormone LHRH. Les principaux effets secondaires de la suppression ovarienne sont l'ostéoporose et les problèmes gynécologiques (kystes, endométriose...). Néanmoins, chez une femme présentant une aménorrhée chimio-induite, il n'y a pas d'indication à instituer un analogue de la LHRH, le tamoxifène seul ou associé à une suppression ovarienne reste l'hormonothérapie de référence chez la femme non ménopausée.

3.1.1.5 Reconstruction mammaire

La reconstruction mammaire après mastectomie pour cancer du sein est un traitement fonctionnel n'ayant pas d'impact sur la survie. Elle permet d'améliorer le devenir psychosocial des patientes.

Il existe deux types de reconstruction mammaire : immédiate et secondaire.

Une reconstruction immédiate peut être réalisée pour les cancers du sein in situ. La mastectomie et la reconstruction sont alors réalisées dans le même temps.

Après mastectomie pour cancer invasif, un traitement complémentaire est souvent nécessaire. La radiothérapie modifie la qualité de la peau. Le chirurgien ne pourra apprécier la qualité de la peau et choisir la méthode de reconstruction secondaire que 6 mois à un an plus tard. En effet, le choix de la technique de

reconstruction dépend de la qualité de la peau thoracique. En attendant, le port d'une prothèse externe amovible permet d'équilibrer la silhouette.

Le processus de reconstruction mammaire s'étale en général sur plusieurs mois et nécessite plusieurs interventions successives. Le plus souvent, la première intervention permet de recréer la forme et le volume général du sein reconstruit [100]. Il faudra plusieurs semaines pour que l'aspect de ce sein se stabilise et que l'on puisse alors envisager une seconde intervention pour réaliser si nécessaire des retouches sur le sein reconstruit et/ou sur l'autre sein afin d'obtenir une symétrie harmonieuse. On pourra envisager la reconstruction de l'aréole et du mamelon lors de cette deuxième intervention ou ultérieurement selon les cas.

3.1.1.6 Surveillance des patientes atteintes d'un cancer du sein après traitement

En France, la survie relative à 5 ans des patientes ayant été atteintes d'un cancer du sein standardisée pour l'âge est de 84 % [101]. De même, une étude évaluant les progrès réalisés dans la prise en charge du cancer du sein a montré que la survie des femmes diagnostiquées en 2000-2003 est deux fois supérieure à celle des femmes prise en charge en 1975-1979, quels que soient le tableau clinique initial et la thérapeutique proposée [102]. Cela signifie que chaque année de plus en plus de femmes entrent en surveillance après leurs traitements.

L'oncologue, le chirurgien, le gynécologue, le radiologue et le médecin traitant sont concernés par la surveillance de ces patientes.

Elle a lieu tous les six mois pendant 5 ans, puis annuellement, sans limite de date.

Elle comprend :

- un interrogatoire
- un examen clinique : sein opéré ou paroi et sein controlatéral, aires ganglionnaires, membre supérieur à la recherche d'un lymphoedème
- général (examen gynécologique annuel)
- un examen mammographique ± échographique 6 mois après la fin du traitement de radiothérapie, puis annuellement sans limite de date

La surveillance clinique doit donc être systématisée, organisée selon un calendrier pré établi. Une attention toute particulière doit être apportée aux symptômes rapportés par la patiente et une transmission de l'information doit être faite entre les différents acteurs de soins.

3.1.2 La fatigue associée au cancer du sein

3.1.2.1 Epidémiologie

Les traitements du cancer du sein sont complexes et souvent lourds (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) entraînant de nombreux effets secondaires. Parmi ces effets, la fatigue est souvent considérée comme le plus perturbant d'entre eux [81]. Sa prévalence peut aller jusqu'à 99 % pour des patientes atteintes de cancer du sein durant les traitements de radiothérapie ou chimiothérapie [78, 103]. Environ 60% d'entre elles présentent un niveau de fatigue modéré à sévère [78]. Selon une enquête entreprise en 1997 par l'association américaine « The Fatigue Coalition », plus de trois patients sur quatre ont constamment éprouvé de la fatigue. Près de 9 personnes sur 10 ont déclaré qu'elle gênait leur vie quotidienne et 60 % ont déclaré qu'elle affectait leur vie quotidienne plus que tout autre effet secondaire de leur traitement anticancéreux. La fatigue est citée avant les nausées, la dépression ou la douleur [82]. Enfin, la fatigue peut persister durant des mois ou même des années après la fin des traitements et particulièrement chez les patientes traitées par chimiothérapie adjuvante [104, 105].

3.1.2.2 Les causes de la fatigue

La fatigue se définit comme un phénomène subjectif et multidimensionnel comprenant les dimensions physique, émotionnelle/psychologique, et cognitive/comportementale lié à de multiples facteurs [78, 82, 104, 106, 107]. La fatigue associée au cancer peut interférer avec le déroulement des traitements et peut avoir des répercussions néfastes sur l'évolution de la maladie. Les mécanismes réels qui induisent la fatigue sont encore mal connus [108-110]. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a défini la fatigue comme « a subjective state of overwhelming and sustained exhaustion and decreased capacity for physical and mental work that it not relieved by the rest » et a néanmoins proposé une liste de facteurs possiblement associés à la fatigue liée au cancer (cf. figure 6) [111].

Concernant le cancer du sein plus spécifiquement, de nombreuses études ont également étudié les relations entre la fatigue et des facteurs prédictifs tels que les caractéristiques de la maladie, les traitements, les symptômes (douleurs, nausées/vomissements, anémie), les facteurs socio-démographiques (âge, statut matrimonial), le statut ménopausique, les maladies concomitantes, la réduction d'activité, les troubles du sommeil, la dépression et cela principalement pendant et/ou après une chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein [112]. La fatigue chez les femmes atteintes de cancer du sein a le plus souvent été associée à la douleur [113], à une dépression [114], aux troubles du sommeil [115] et aux symptômes de ménopause [116]. Plusieurs études ont observé une relation entre la fatigue et une détresse émotionnelle chez des femmes en rémission d'un cancer du sein [103, 106, 110, 117].

La fatigue associée à la chirurgie :

De nombreux auteurs se sont intéressés à la douleur après un traitement chirurgical ou au changement de la QdV des patientes atteintes d'un cancer du sein et subissant une chirurgie mammaire [118-121]. Mais très peu d'études ont examiné la fatigue induite par une chirurgie. Schnur et al. ont montré dans leur étude que les facteurs jouant un rôle important dans la fatigue post-chirurgicale sont principalement des facteurs psychologiques (niveau d'optimisme, anxiété) et le niveau de fatigue déjà présente avant l'opération [122]. L'un des buts de l'étude FATSEIN a été d'identifier les déterminants de la fatigue préopératoire et les facteurs prédictifs de l'évolution de la fatigue après la chirurgie, juste avant le début des traitements adjuvants (Cf. Annexe 1e. article 5 : « Determinants of fatigue after surgery in women with early-stage invasive breast cancer »).

La fatigue associée à la chimiothérapie :

Pendant une chimiothérapie, la fatigue correspond à un phénomène cyclique où l'intensité est élevée à la suite de l'administration du traitement, puis diminue graduellement les jours suivants [103]. En effet cette fatigue a été expliquée et prédite par le niveau de sévérité des symptômes (nausée, perturbations du sommeil et mauvaise humeur) [123]. De même, Cella et coll. ont montré que cette fatigue est associée à l'anémie à un stade avancé de la maladie, Irvine et al. attribuent cette fatigue intense chimio-induite à la neutropénie [81, 103]. Effectivement, les femmes recevant un traitement de chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein indiquent que la fatigue est l'un des symptômes le plus souvent ressentis [112, 124]. Les effets secondaires associés au traitement sont responsables d'une fatigue physique et morale ainsi que le stress lié à la maladie [125]. Jacobsen et al. ont montré dans leur étude que des femmes atteintes d'un cancer du sein et traitées par chimiothérapie adjuvante présentaient un niveau de fatigue plus élevée que des femmes sans antécédent de cancer du sein. Une autre étude a montré que l'intensité de la fatigue chez des patientes atteintes d'un cancer du sein n'ayant pas encore été traitées était significativement plus importante que chez des femmes dites « saines » [126]. Cette dernière observation a été corroborée par une autre étude qui démontra que ces patientes avaient adopté une stratégie adaptative dite passive (« coping strategy ») basée sur le « catastrophisme » [105]. Nous nous sommes intéressés plus spécifiquement à ce traitement. Une revue de la littérature a ainsi été réalisée et les articles étudiés dans cette revue apportent des connaissances variables selon les études, concernant les déterminants de la fatigue associée au cancer du sein pendant et après les traitements adjuvants [Cf.annexe 1c. article 3 : « Factors relating to fatigue in breast cancer patients during and after adjuvant chemotherapy: a review of the literature »]). Pour apporter plus d'informations sur ce sujet, nous rapporterons les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude FATSEIN (Cf. Partie 3 ; Chapitre 4: Résultats ; article 6 : «Les facteurs associés à la fatigue aux différents temps des traitements adjuvants : Analyse intermédiaire»).

La fatigue associée à la radiothérapie :

Plusieurs études ont montré que pendant la radiothérapie, la fatigue est un symptôme rapportée par environ 43% des patientes et que son intensité dépendait essentiellement du niveau de fatigue déjà présente avant le début du traitement [127, 128]. Son évaluation doit donc être réalisée avant la mise en route de la radiothérapie. Irvine et al., dans une étude prospective, ont rapporté une série de 76 patientes atteintes d'un cancer du sein, suivies depuis le début de la radiothérapie jusqu'à 6 mois après. La fatigue augmentait au fur et à mesure des séances de traitement ; elle était plus intense la dernière semaine et ne revenait au niveau initial que 3 mois après. Aucune relation significative entre la fatigue et l'âge, le stade du cancer, le poids de la patiente, l'intervalle entre la chirurgie et la radiothérapie et entre la radiothérapie et le diagnostic n'a été retrouvée. Néanmoins, ils ont observé une association significative entre la fatigue et le retentissement psychologique de la maladie [103]. Graydon a rapporté une étude sur la fatigue 7 semaines après la radiothérapie. La population d'étude était composée de 53 femmes atteintes d'un cancer du sein ayant bénéficié d'un traitement conservateur. La fatigue était associée aux perturbations du sommeil, à la perte d'appétit, à la gêne fonctionnelle ou à la douleur due à la chirurgie [129]. Les études sur la fatigue mesurée plusieurs années après la radiothérapie ont montré que celle-ci persistait à long terme [104] et que les principaux facteurs associés à cette fatigue étaient la dépression et l'insomnie [78, 130]. Malgré un intérêt croissant pour tenter de cerner et d'évaluer la fatigue secondaire à la radiothérapie, certains mécanismes sont encore très peu étudiés, comme la réponse au traitement du système immunitaire, les effets secondaires des traitements précédents ou associés (comme la chimiothérapie), les modalités de la radiothérapie avec la fréquence des séances et des trajets quotidiens domicile-hôpital. Par exemple, des troubles métaboliques ou biochimiques liés à la libération des cytokines sous l'effet de la lyse cellulaire radio-induite ont été cités comme possible cause d'une fatigue [131]. Cette association a été retrouvée comme significative dans le cancer de la prostate [132] mais à notre connaissance, seulement quelques études ont été réalisées à ce sujet dans le cancer du sein sans obtenir de résultats probants [128, 133]. Concernant l'étude de l'effet de la séquence thérapeutique chimiothérapie-radiothérapie sur la fatigue, certains auteurs ont trouvé que les patientes traitées par chimiothérapie avant la radiothérapie présentaient une fatigue plus élevée avant l'initiation du traitement et que cette fatigue persistait pendant la radiothérapie [124]. Nous rapporterons également les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude FATSEIN (Cf. Partie 3 ; Chapitre 4: Résultats ; article 6 : « Les facteurs associés à la fatigue aux différents temps des traitements adjuvants : Analyse intermédiaire »).

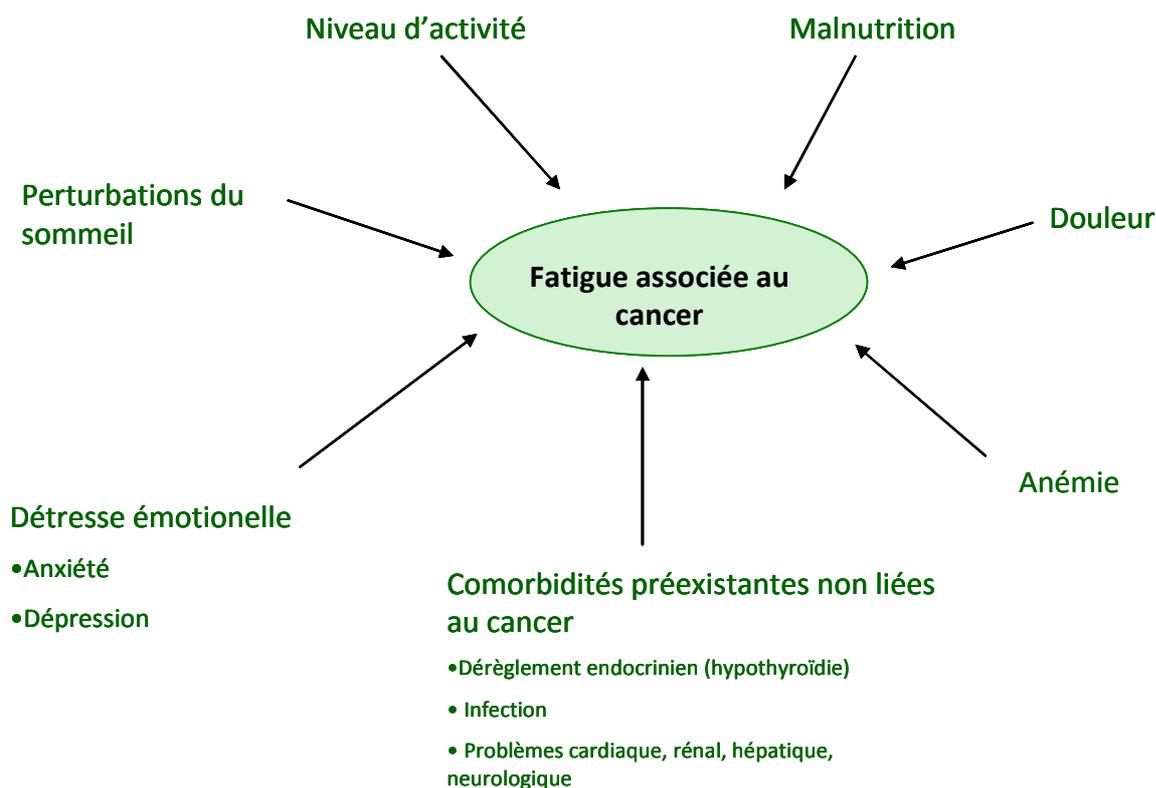


Figure 6: Les facteurs contribuant à la fatigue associée au cancer selon les recommandations du NCCN [111]

3.1.2.3 Qualité de vie

La QdV des patientes atteintes d'un cancer du sein a été le sujet de nombreuses études. Une revue bibliographique de la littérature a répertorié tous les articles publiés entre 1974 (année de publication de la première étude sur la QdV chez des patientes atteintes de cancer du sein [134]) et 2007 qui contenaient dans leur titre les mots clés « quality of life » et « breast cancer » ou « breast carcinoma » [135]. Un total de 971 articles a été identifié et après une procédure de sélection décrite dans la revue, 477 papiers ont été analysés. Vingt-deux articles concernaient la validation des propriétés psychométriques d'un instrument de mesure utilisé dans le cancer du sein et 29 articles étaient eux-mêmes des revues de littérature. Pour les autres articles, l'instrument de mesure utilisé, les traitements ou les relations étudiés et les résultats observés ont été précisés.

Pendant les traitements adjuvants, une diminution de la QdV des patientes est souvent observée [136]. Browall et al. ont montré dans leur étude une association entre les traitements adjuvants reçus et une diminution de la QdV [137]. Cela concernait principalement les domaines des fonctions physiques, des activités quotidiennes, et de l'image corporelle. Une augmentation des symptômes : fatigue, dyspnée, douleur, nausée/vomissements et constipation ainsi qu'une forte anxiété ont également été observées. Concernant les facteurs prédictifs de la QdV juste après les traitements, pour les patientes ayant reçu une

chimiothérapie adjuvante, un haut niveau de bien-être émotionnel et un faible niveau de douleur présents avant l'administration du traitement étaient des facteurs prédictifs d'une meilleure QdV à la fin du traitement. Pour les femmes traitées par radiothérapie, les patientes qui présentaient une meilleure QdV à la fin du traitement étaient celles qui avant de commencer la radiothérapie, avaient de bonnes fonctions physiques, un haut niveau de bien-être émotionnel, peu de symptômes liés à la chirurgie mammaire et une tumeur de petite taille.

En examinant de plus près la littérature sur la QdV à long terme chez des femmes ayant été atteintes d'un cancer du sein, les résultats publiés sont assez hétérogènes. Certaines études ont décrits une dégradation de la QdV, des fonctions physiques et une persistance de certains symptômes [138, 139] ainsi qu'une forte détresse psychologique chez des patientes considérées guéries d'un cancer du sein [140, 141]. En effet, Arndt et al. ont comparé des patientes atteintes de cancer du sein avec des femmes de la population générale et ont montré que 3 ans après le diagnostic, les patientes ayant été traitées pour un cancer du sein présentaient des activités quotidiennes plus réduites et avaient leur bien-être émotionnel, leurs fonctions cognitives et leur bien-être social beaucoup plus faibles [138]. Ils ont également trouvé que des problèmes d'insomnie, de fatigue et de dyspnée persistaient et cela surtout chez les jeunes patientes. En effet, une plus grande détresse a été souvent observée chez les jeunes patientes lors de l'annonce du diagnostic ou en rémission d'un cancer du sein [142, 143]. Cette observation peut être expliquée par des exigences professionnelles et familiales plus importantes pour ces jeunes femmes.

Néanmoins d'autres études ont rapporté une amélioration de la QdV avec le temps [144-146].

3.1.2.4 *Fatigue et qualité de vie*

Si l'on décrit plus précisément la relation entre la fatigue associée au cancer et la QdV, celle-ci a été associée à un impact négatif sur la QdV des femmes ayant été traitées pour un cancer du sein [81, 82, 105]. La littérature rapporte que le haut niveau de fatigue chez les femmes atteintes d'un cancer du sein est associé à une mauvaise qualité QdV dans beaucoup de domaines et cela pendant et après une chimiothérapie adjuvante [69, 78, 147]. Tchen et al. ont montré dans leur étude que la fatigue était le facteur influençant le plus la QdV des patientes traitées par chimiothérapie adjuvante [148]. En effet, cela s'explique par une diminution d'énergie, les patientes manifestent souvent une difficulté à effectuer leurs activités quotidiennes habituelles comme l'a démontré dans son étude Arndt et al. [138]. On peut observer une perturbation des relations sociales, avec pour conséquence un isolement de la patiente. C'est pourquoi les conséquences de la fatigue sont souvent à l'origine d'une chute brutale de la QdV et cela s'observe sur les différentes dimensions qui influencent la QdV.

Article 3. : Les facteurs associés à fatigue avant et après une chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein : une revue de la littérature.

Cf Annexe 1c: « C. Rotonda, F. Guillemin, T. Conroy. *Factors relating to fatigue in breast cancer patients during and after adjuvant chemotherapy: a review of the literature* ». Révision

C. Rotonda^{1,2,3,4,5}, F. Guillemin^{1,2,3,5}, T. Conroy^{3,4}

¹ INSERM, CIC-EC CIE6, Nancy, France ; ² CHU Nancy, Epidémiologie et Evaluation Cliniques, Nancy, France ; ³ Université de Nancy, Université Paul Verlaine de Metz, Université Descartes de Paris, EA 4360 Apemac, Vandœuvre-lès-Nancy, France; ⁴ Centre Alexis Vautrin, Département d'oncologie médicale, Vandœuvre-lès-Nancy, France; ⁵ Plateforme Qualité de vie et Cancer, Cancéropôle du Grand-Est, Nancy, France.

1. Introduction

Les traitements adjuvants du cancer correspondent aux traitements tels que la chimiothérapie ou la radiothérapie administrés aux patients après la chirurgie. De nombreux essais cliniques ont montré l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante sur la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein. Cependant, ce traitement entraîne de nombreux effets secondaires tels que nausées, vomissements, douleur, perte de cheveux, fatigue. De nombreux médicaments existent pour lutter contre ses effets mais bien souvent la fatigue persiste et parfois longtemps après la fin des traitements. Sa prévalence peut aller jusqu'à 99 % pour des patientes atteintes de cancer du sein durant les traitements de radiothérapie ou chimiothérapie (1,2). La fatigue se définit comme un phénomène subjectif multidimensionnel comprenant les dimensions physique, psychologique et cognitive. La mesure de la fatigue associée au cancer est assez difficile car il s'agit d'une mesure subjective. Plusieurs instruments de mesures ont été développés.

Elle entraîne une détérioration de la qualité de vie (QdV), sur le plan à la fois physique, psychique et socioprofessionnel. Cependant, les mécanismes impliqués dans ce phénomène restent mal compris. Néanmoins de nombreuses études ont étudié les relations entre la fatigue associée au cancer et des facteurs prédictifs tels que les caractéristiques de la maladie, les traitements, les symptômes (douleurs, nausées/vomissements, anémie), les facteurs socio-démographiques (âge, statut matrimonial), le statut ménopausique, les maladies concomitantes, la réduction d'activité, les troubles du sommeil, la dépression et cela principalement pendant et/ou après une chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (3).

Cependant, les résultats de ces études concernant les facteurs associés à la fatigue sont très différents d'une étude à l'autre.

L'objectif de cette revue est de faire le point concernant les connaissances retrouvées dans la littérature sur les déterminants de la fatigue associée au cancer du sein chez des patientes pendant ou après leur chimiothérapie adjuvante.

2. Matériel et méthodes

2.1 Critères d'inclusion des études

Les études avec un schéma longitudinal ou transversal ont été incluses.

La population concerne les femmes atteintes d'un cancer du sein invasif et recevant une chimiothérapie adjuvante ou ayant terminé leur traitement adjuvant.

2.2 Méthodes de sélection des articles

La recherche bibliographique a été réalisée à l'aide de MEDLINE avec comme mots clés « fatigue », « breast cancer », et « adjuvant chemotherapy ». Seuls les articles en anglais et en français ont été retenus. Il n'y avait pas de date limite de recherche. Une étude de la liste des références des articles sélectionnés a été réalisée.

192 articles ont été identifiés et après exclusion des doublons, lettres aux éditeurs et discussions, les résumés de 114 articles ont été étudiés. A la fin de cette étape, 79 articles ont été supprimés (31 portaient sur le cancer du sein métastatique, 17 articles étaient écrits dans une autre langue que l'anglais ou le français, 14 articles étudiaient d'autres types de cancer et 17 articles examinaient les traitements du cancer du sein autre que la chimiothérapie adjuvante). Sur les 35 résumés retenus, 29 articles complets paraissaient pertinents pour la revue.

Les articles sélectionnés ont été répartis en 2 groupes, ceux qui traitaient de la fatigue chez des patientes en cours de traitement et ceux qui se sont intéressés à la fatigue des patientes ayant terminé leur traitement.

3. Résultats

14 études portaient sur les patientes en cours de traitement(s) adjuvant(s) et 15 sur des patientes ayant terminé leur(s) traitement(s) depuis au moins 2 mois et jusqu'à 10 ans.

3.1 Les déterminants de la fatigue associée au cancer pendant la chimiothérapie adjuvante

- **Facteurs sociodémographiques** : L'âge et le statut matrimonial ont été retrouvés comme facteurs prédictifs d'une fatigue pendant la chimiothérapie adjuvante. En effet, une étude a montré que les patientes plus âgées présentent une fatigue mentale beaucoup plus faible que les jeunes patientes (4) et que les femmes divorcées sont plus fatiguées que les femmes vivant en couple. Néanmoins, ces résultats n'ont pas été confirmés dans d'autres études.

- **Facteurs cliniques**: Certaines études ont montré que le type de chirurgie influence la fatigue pendant les traitements adjuvants, les patientes ayant eu une mastectomie totale étant plus fatiguées (4). Concernant les traitements adjuvants, la séquence thérapeutique chimiothérapie-radiothérapie a été retrouvée comme facteur prédictif d'une forte fatigue par rapport aux patientes traitées par radiothérapie seule ou chimiothérapie seule (5). Mais ces résultats restent isolés à quelques études. Aucune association

statistiquement significative n'a été retrouvée entre le type de protocole de chimiothérapie et le nombre de cures et la fatigue. Le stade de la maladie n'a pas été retrouvé comme facteur prédictif de la fatigue. Concernant les symptômes rencontrés au cours des traitements, les symptômes ménopausiques induits par la chimiothérapie et l'anémie semblent être des déterminants de la fatigue en cours de traitement (6).

- **Facteurs psychologiques** : L'anxiété et la dépression jouent un rôle important dans la fatigue associée au cancer avant, pendant et après les traitements (7). Les problèmes de sommeil et la réduction d'activité physique ressortent dans de nombreuses études comme déterminants de la fatigue (8). D'autres études ont conclu qu'une fatigue élevée était associée à une faible QdV (6,9).

- **Facteurs biologiques** : Une des explications de la fatigue liée au cancer tient au fait que les tumeurs peuvent produire des cytokines pro-inflammatoires, comme l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6), le Tumor Necrosis Factor (TNF). Ces cytokines contribuent à l'apparition de conditions favorisant l'apparition d'une fatigue comme l'anémie, la fièvre, les infections et la dépression. Des métabolites cellulaires résultant de la chimiothérapie ou de la radiothérapie peuvent être libérés par lyse cellulaire à l'origine de fatigue par les mêmes mécanismes. Dans une étude observationnelle de 40 patientes avec cancer du sein incluant 20 patientes avec fatigue et 20 sans fatigue, une augmentation significative des taux de cytokines pro-inflammatoires a été observée, incluant les antagonistes des récepteurs de l'IL-1, les récepteurs solubles de type II du TNF et de la néoptérine (10).

3.2 Les déterminants de la fatigue associés au cancer après le(s) traitement(s) adjuvant(s)

-**Facteurs sociodémographiques** : Concernant l'âge et le statut matrimonial, les résultats diffèrent selon les études (11,12). Certaines études ont montré une association négative entre le niveau de revenu et la fatigue (5).

-**Facteurs cliniques**: Les facteurs retrouvés dans certaines études comme prédictifs d'une fatigue après la fin de(s) traitement(s) adjuvants sont : le stade de la maladie, le type de chirurgie, le type de traitement adjuvant (11) et le nombre de cures de chimiothérapie. Mais ces résultats restent variables selon les études.

-**Facteurs psychologiques** : Plusieurs études transversales et longitudinales ont montré une forte association entre la dépression/anxiété et la fatigue liée au cancer après les traitements (12). Les problèmes de sommeil (13), les symptômes de la ménopause, la peur de la récurrence (5) ressortent comme déterminants de la fatigue chez les patientes ayant terminé leur traitement depuis au moins 2 mois.

L'association entre la fatigue et l'activité physique a été rarement étudiée chez les patientes après leur traitement. Pourtant, il semblerait qu'une faible activité physique est associée à une forte fatigue (14). Plusieurs études randomisées ayant fait l'objet d'une revue de la littérature en 2004 par Mock indiquent que l'exercice physique est bénéfique pour traiter et prévenir la fatigue chez les patients cancéreux ou survivants après cancers (15).

-Facteurs biologiques : Les changements immunitaires induits par les traitements peuvent persister longtemps après la fin de ces derniers. Mais très peu d'études ont étudié ces phénomènes et leur association à la fatigue après les traitements (16).

4. Conclusion

Cette revue nous indique que les déterminants de la fatigue associée au cancer du sein pendant et après les traitements adjuvants ne sont pas clairement établis. De plus la comparaison de ces résultats paraît difficile compte tenu des différences entre les schémas d'étude (longitudinal vs transversal), les instruments utilisés (unidimensionnel vs multidimensionnel) et le temps de mesure de la fatigue (avant les cures, entre les cures, ...).

C'est pourquoi d'autres recherches doivent être menées pour permettre de réaliser des recommandations concernant la prévention et la prise en charge de cette fatigue.

Références:

1. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000; 18: 743-53.
2. Irvine DM, Vincent L, Graydon JE, Bubela N. Fatigue in women with breast cancer receiving radiation therapy. *Cancer Nurs* 1998; 21: 127-35.
3. De Jong N, Courtens AM, Abu-Saad HH, Schouten HC. Fatigue in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a review of the literature. *Cancer Nurs* 2002; 2
4. De Jong N, Candel MJ, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Course of mental fatigue and motivation in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2005, 16(3):372-382.
5. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer* 2006, 106(4):751-758.
6. Tchen N, Juffs HG, Downie FP, et al. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21(22):4175-4183.
7. Von Ah DM, Kang DH, Carpenter JS. Predictors of cancer-related fatigue in women with breast cancer before, during, and after adjuvant therapy. *Cancer Nurs* 2008, 31(2):134-144.
8. Ancoli-Israel S, Liu L, Marler MR, et al. Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2006, 14(3):201-209.
9. Byar KL, Berger AM, Bakken SL, Cetak MA. Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms, and quality of life. *Oncol Nurs Forum* 2006, 33(1):E18-26.

10. Mills PJ, Parker B, Dimsdale JE, Sadler GR, Ancoli-Israel S. The relationship between fatigue and quality of life and inflammation during anthracycline-based chemotherapy in breast cancer. *Biol Psychol* 2005, 69(1):85-96.
11. Mast ME. Correlates of fatigue in survivors of breast cancer. *Cancer Nurs* 1998, 21(2):136-142.
12. Reuter K, Classen CC, Roscoe JA, et al. Association of coping style, pain, age and depression with fatigue in women with primary breast cancer. *Psychooncology* 2006, 15(9):772-779.
13. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al. Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale. *Support Care Cancer* 2000, 8(3):215-222.
14. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol* 2002, 13(4):589-598.
15. Mock V. Evidence-based treatment for cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2004, 32:112–118.
16. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 2002, 64:604–6.

CHAPITRE 3.2: OBJECTIFS DE L'ÉTUDE FATSEIN

Cf article 4 (Annexe 1d): « C. Rotonda, F. Guillemin, F. Bonnetain, T. Conroy. *Factors correlated with fatigue in breast cancer patients before, during and after adjuvant chemotherapy: the FATSEIN study.* Contemp Clin Trials 2011, 32 (2) : 244-49. »

L'étude FATSEIN est une étude épidémiologique longitudinale. Cette étude a été approuvée par le CCTIRS¹ et la CNIL² et est enregistrée sur le site www.clinicaltrials.gov sous le numéro NTC01064427.

1 : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

2 : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

3.2.1 *Objectif principal*

Comme nous l'avons détaillé dans le chapitre « justification de l'étude », la fatigue au cours d'un cancer du sein est souvent considérée comme l'un des effets secondaires les plus perturbants [81]. Et malgré les nombreuses études de la littérature, les mécanismes réels de la fatigue sont encore mal connus [108-110]. De plus, très peu de séries publiées prennent en compte l'évolution de la fatigue au cours de l'ensemble du parcours thérapeutique de la patiente, son profil psychologique (niveau d'optimisme et d'anxiété), sa QdV, et ses habitudes de vie telles que la pratique régulière d'une activité physique ou la présence d'une aide ménagère à domicile.

L'objectif principal de cette étude est d'étudier l'impact des traitements adjuvants et en particulier de la chimiothérapie adjuvante sur l'incidence, l'intensité et la durée de la fatigue associée au cancer du sein en prenant en compte tous les facteurs potentiellement explicatifs de cette fatigue.

3.2.2 *Objectifs secondaires*

Les objectifs secondaires sont :

- a) d'étudier les déterminants de la fatigue avant, pendant et après le(s) traitement(s) ;
- b) d'étudier le rôle des traits de personnalité de la patiente (optimisme, anxiété) sur la fatigue avant, pendant et après le(s) traitement(s) ;
- c) d'évaluer les conséquences de cette fatigue sur la QdV ;
- d) et d'évaluer l'impact des nouvelles thérapeutiques, telles que le docétaxel, sur l'incidence, l'intensité et la durée de la fatigue associée au cancer.

CHAPITRE 3.3: POPULATION ET MÉTHODES

3.3.1 *Echantillon*

Il s'agit d'une population de femmes atteintes de cancer du sein invasif.

Critères d'inclusion

- Femmes avec une suspicion de cancer du sein ou avec un cancer du sein invasif histologiquement confirmé et dont une chirurgie est programmée
- Information et signature du consentement éclairé par la patiente ou son représentant légal
- Bon état général (OMS < 2)

Critères de non inclusion

- Femmes enceintes ou en cours d'allaitement
- Sexe masculin
- Patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante
- Cancer du sein métastatique
- Cancer du sein bilatéral
- Antécédent de cancer de moins de 5 ans
- Infection active ou autre pathologie grave sous-jacente susceptible d'empêcher la patiente de recevoir le traitement
- Antécédents ou maladie psychiatrique évolutive
- Personnes privées de liberté ou sous tutelle
- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques

3.3.2 *Design*

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective avec un suivi longitudinal des patientes (Cf.figure 7). L'inclusion des patientes de la cohorte a commencé le 1^{er} août 2008 et s'est terminée le 11 janvier 2011.

Le recrutement de l'échantillon a été réalisé au sein de 3 centres de lutte contre le cancer et a débuté à des dates différentes selon le centre :

Les inclusions ont débutées en août 2008 pour le Centre Alexis Vautrin (CAV) de Nancy (Centre coordinateur de l'étude). Le Centre Georges-François Leclerc (CGFL) de Dijon a commencé le recrutement des patientes en décembre 2008. Et le Centre Paul Strauss de Strasbourg a débuté le recrutement en Janvier 2010.

Toutes les patientes répondants aux critères d'inclusion ont été sollicitées pour participer à l'étude la veille de leur chirurgie mammaire. Les patientes incluses dans un essai thérapeutique au sein de leur établissement de soin ont pu participer à cette étude. Les patientes incluses et opérées pour suspicion de cancer du sein et dont le diagnostic de cancer n'a pas été confirmé après la chirurgie, ont été sorties de l'étude et jugées comme patientes non éligibles.

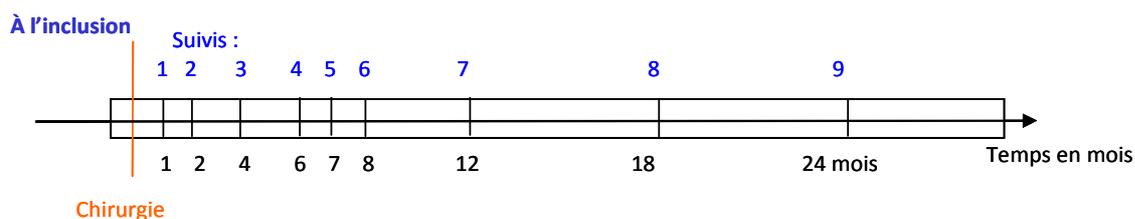


Figure 7: Suivi longitudinal des patientes

3.3.3 Groupes de patientes

3.3.3.1 Groupe « Sans chimiothérapie »

Les patientes de ce groupe ont subi une intervention chirurgicale pour cancer du sein mais aucune chimiothérapie adjuvante n'est recommandée (facteurs de risque faibles : absence de ganglions atteints, absence d'embolie vasculaire, petite taille tumorale, faible grade...). Cependant une radiothérapie et/ou une hormonothérapie peut(vent) être programmée(s) après l'opération. En pratique, l'hormonothérapie est débutée après la fin de la radiothérapie.

3.3.3.2 Groupe « Chimiothérapie »

Les patientes de ce groupe ont subi une intervention chirurgicale pour cancer du sein et une chimiothérapie adjuvante est programmée.

Protocoles de chimiothérapie

Les protocoles de chimiothérapie sont décidés lors des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires de chaque centre et en fonction des résultats anatomopathologiques.

Ne seront exposés dans ce paragraphe que les protocoles de chimiothérapie étudiés dans les résultats.

Le choix des protocoles est fait selon les risques de récurrence ou de décès et non pas seulement selon l'atteinte ganglionnaire. Selon le référentiel de bon usage de la liste hors GHS (Groupe Homogène de Séjour) mis à jour par l'Institut National du Cancer en mars 2010, les recommandations préconisent une

polychimiothérapie comportant une anthracycline et/ou un taxane (Taxotère® ou Taxol®) selon un schéma séquentiel ou concomitant.

Les 2 schémas possibles de chimiothérapie étudiés sont :

1) 6 cures de FEC 100 (5-Fluorouracile 500mg/m², Epirubicine 100 mg/m², Cyclophosphamide 500mg/m²) tous les 21 jours. (Groupe «FEC 100»)

2) 3 cure de FEC 100 – 3 cure de Taxotère® tous les 21 jours. (Groupe «Taxotère® »)

Possible traitement par radiothérapie après la chimiothérapie adjuvante :

Une radiothérapie est souvent programmée après la chimiothérapie (plus de 90% des patientes de notre étude). En effet, la radiothérapie a été prescrite de façon systématique lorsqu'un risque de récurrence locale était présent, et surtout après la réalisation d'un traitement conservateur. Elle est réalisée après la chimiothérapie adjuvante pendant environ 5 semaines avec une fréquence de 5 séances par semaine (tous les jours sauf le week-end).

Possible traitement par trastuzumab (Herceptin®) au décours de la chimiothérapie adjuvante ou simultanément avec la chimiothérapie selon le protocole :

En situation adjuvante, l'Herceptin® est prescrite chez des patientes opérées d'un cancer du sein infiltrant, avec une tumeur présentant soit une surexpression de HER-2, soit une amplification du gène HER-2 déterminée par une méthode précise et validée, avec atteinte ganglionnaire (N+) ou sans atteinte ganglionnaire (N-), et avec une fonction cardiaque normale (fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 55 %).

La durée du traitement par Herceptin® est de un an, en l'absence d'une contre indication à la poursuite du traitement, ou d'une rechute du cancer du sein.

Jusqu'à présent et depuis octobre 2005, les oncologues avaient suivi le schéma séquentiel européen [149] recommandé par le protocole temporaire de traitement de l'Inca en administrant l'Herceptin® à l'issue de la chimiothérapie et de la radiothérapie [150].

Cependant, les données de la littérature les incitent à anticiper cette prescription et à la débiter concomitamment à la radiothérapie [95, 150]. Toutefois, cela ne peut s'appliquer qu'aux patientes recevant un traitement séquentiel par FEC (5 FU, Epirubicine et Cyclophosphamide) et Taxotère® ou un traitement par Taxotère® uniquement ; du fait d'une contre indication de l'Herceptin® en association avec une chimiothérapie par anthracyclines.

3.3.4 Données collectées

3.3.4.1 Mesures au moment de l'inclusion

Pour toutes les patientes, des données socio-démographiques (âge, statut matrimonial, nombre et date de naissances des enfants (ainé et dernier), niveau de scolarité, profession...), des données médicales (poids, évaluation de l'état général de la patiente selon l'OMS, statut hormonal et âge de la ménopause, taux

d'hémoglobine (g/dl)...) et des données sur les habitudes de vie (pratique d'une activité physique, aide ménagère à domicile) sont collectées lors de leur inclusion dans l'étude, de même que les données de l'examen anatomopathologique recueillies après la chirurgie (type de chirurgie (mastectomie totale vs. tumorectomie, réalisation d'un curage axillaire et/ou de la technique du ganglion sentinelle), classification pTNM, expression des récepteurs hormonaux et de la protéine HER2...).

Concernant les données de questionnaires, le MFI-20 («Multidimensional Fatigue Inventory») a été utilisé pour mesurer la fatigue et le QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core 30) de l'EORTC («European Organization for Research and Treatment of Cancer») pour mesurer la QdV de la patiente.

Le questionnaire LOT mesurant le niveau d'optimisme de la patiente et la deuxième partie du questionnaire STAI (« State-Trait Anxiety Questionnaire » STAI Y-B évaluant l'anxiété-trait de la patiente) sont administrés **seulement à l'inclusion** et à la suite des questionnaires MFI 20 et QLQ-C30.

La fatigue : le MFI 20 (annexe 2a)

Le questionnaire MFI 20 (Multidimensional Fatigue Inventory) dans sa version française validée [151], est constitué de 20 questions divisées en quatre dimensions :

- la fatigue générale / physique (items 1 à 3 ; items 5, 8, 12, 14, 16 et 20)
- la fatigue mentale (items 7, 9, 11, 13, 18 et 19)
- la réduction d'activités (items 6, 10 et 17)
- le manque de motivation (items 4 et 15)

Les patientes répondent aux questions en entourant un chiffre entre 1 (« oui c'est vrai») et 5 (« non ce n'est pas vrai») qui s'applique le mieux à ce qu'elles ont ressenti les jours précédents l'administration du questionnaire. Les valeurs élevées indiquent un niveau de fatigue élevé.

Ce questionnaire paraît pertinent pour mesurer le niveau de fatigue des patientes car il mesure les trois composantes de la fatigue (physique, psychologique et cognitive) et permet d'obtenir un score total de la fatigue.

La Qualité de Vie : le QLQ-C30 de l'EORTC (annexe 2b)

Le questionnaire de QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core 30) de l'EORTC (« European Organization for Research and Treatment of Cancer») version 3 est un questionnaire mis au point par AARONSON et coll. Il est composé de 30 items et s'adresse à tous les patients atteints d'un cancer, quel que soit la localisation. Ses propriétés psychométriques ont été vérifiées dans la version d'origine [152]. Les patientes répondent à ces questions en entourant un chiffre entre 1 (« pas du tout») et 4 (« beaucoup») qui correspond le mieux à leur situation au moment de l'administration du questionnaire.

Il aboutit à 15 scores, constitués à partir de :

- 5 domaines fonctionnels : physique (items 1 à 5), activités quotidiennes (items 6 à 7), fonctions cognitives (items 20 et 25), bien-être émotionnel (items 21 à 24), bien-être social (items 26 et 27)

- 3 domaines de symptômes : fatigue (items 10, 12 et 18), douleurs (items 9 et 19), nausées et vomissements (items 14 et 15)
- un domaine de santé globale et de QdV (items 29 et 30)
- des items uniques portant sur différents symptômes ou problèmes : dyspnée (item 8), perturbations du sommeil (item 11), perte d'appétit (item 13), constipation (item 16), diarrhée (item 17), impact financier (item 28)

Tous les scores des domaines et des items uniques sont transformés linéairement de 0 à 100. Un score élevé pour les domaines fonctionnels exprime un bon niveau fonctionnel, un score élevé pour le domaine de santé générale et de QdV traduit une bonne QdV mais un score élevé pour les domaines de symptômes représente un haut niveau de symptômes. Les non-réponses sont prises en compte en leur affectant la valeur moyenne de la dimension si le nombre d'items auxquels une réponse est donnée est supérieur à la moitié des items de la dimension. Si le sujet n'a pas répondu au moins à la moitié des questions de la dimension, le score de cette dernière ne pourra être calculé (valeur manquante).

L'Optimisme : Le Life Orientation Test (LOT) (annexe 2c)

Scheier et Carver sont les deux principaux auteurs à avoir travaillé sur la notion d'optimisme et plus particulièrement sur sa définition et ses liens avec le bien-être et l'auto-régulation. Pour Scheier et Carver, les attentes des sujets seraient relativement stables au travers du temps mais aussi des contextes et constitueraient une caractéristique importante de la personnalité qu'ils nomment l'optimisme.

L'optimisme est généralement considéré comme un trait de personnalité protecteur dans le cadre de la maladie. L'hypothèse est que les patientes traitées pour un cancer du sein et montrant un haut niveau d'optimisme présenteraient moins de séquelles sur la vie quotidienne [153] et par conséquent seraient moins fatiguées que les patientes peu ou moins optimistes. Ce test comprend 12 items avec une échelle de réponse de type Likert en 5 points.

L'Anxiété-trait : Partie B du State-Trait Anxiety Questionnaire (STAI Y-B) (annexe 2.d)

L'anxiété-trait est une dimension de la personnalité. Spielberger et coll. en 1984, la définissent comme une composante stable de la personnalité ; c'est à dire une propension à l'anxiété, une tendance générale à percevoir les situations difficiles comme menaçantes.

L'instrument de mesure le plus connu et utilisé est le questionnaire issu des travaux de Spielberger et al., le STAI (« State Trait Anxiety Questionnaire ») [154]. Il permet par deux sous-échelles de 20 items chacune, d'appréhender l'anxiété-état et l'anxiété-trait.

L'intérêt de la deuxième partie du questionnaire STAI Y-B est de mesurer l'anxiété de la patiente avant de commencer tout traitement pour obtenir un niveau d'anxiété général de la patiente. En effet, La patiente est invitée à s'exprimer sur ce qu'elle ressent en général (trait).

L'hypothèse sous-jacente étant que les patientes très anxieuses présenteraient un niveau de fatigue plus élevée.

3.3.4.2 Mesures à chaque suivi

Les suivis des patientes diffèrent selon leur groupe d'appartenance (groupe « sans chimiothérapie » et groupe « chimiothérapie ») car ils interviennent à différents moments dans le parcours thérapeutique (Cf. figure 8). Par exemple, pour le groupe « sans chimiothérapie » mais recevant de la radiothérapie, les suivis 1 et 2 correspondent à des temps précis de leur traitement soit quelques jours avant le début des rayons (suivi 1) et dans les derniers jours de la radiothérapie (suivi 2). Pour le groupe « chimiothérapie », les suivis 1 à 4 interviennent à des moments précis de leur chimiothérapie soit le jour de leur 1^{ère}, 2^{ème}, 4^{ème} et 6^{ème} cure de chimiothérapie.

Les données cliniques telles que le poids, l'évaluation de l'état général de la patiente selon l'OMS ainsi que des données biologiques telles que le taux d'hémoglobine (g/dl), l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique et des données d'habitudes de vie telles la prescription d'une aide ménagère ou la pratique d'activité(s) physique(s) ont été recueillies à chaque suivi programmé.

Et afin de réaliser un suivi de la fatigue, de la QdV et de l'anxiété-état des patientes, les questionnaires MFI-20, QLQ-C30 et STAI Y-A ont été remis à chaque patiente ou lui ont été envoyés par voie postale par une personne désignée dans chaque centre.

L'Anxiété-état : Partie A du State-Trait Anxiety Questionnaire (STAI Y-A) (annexe 2e)

L'anxiété-état est définie comme transitoire, comme une condition émotionnelle. La personne est invitée à s'exprimer sur ce qu'elle ressent dans l'instant présent (état). La première partie du questionnaire STAI Y-A (items 1 à 20) a servi donc à mesurer l'anxiété de la patiente provoquée par la situation actuelle dans laquelle elle se trouve (après la chirurgie et au moment des cures de chimiothérapie par exemple) [154].

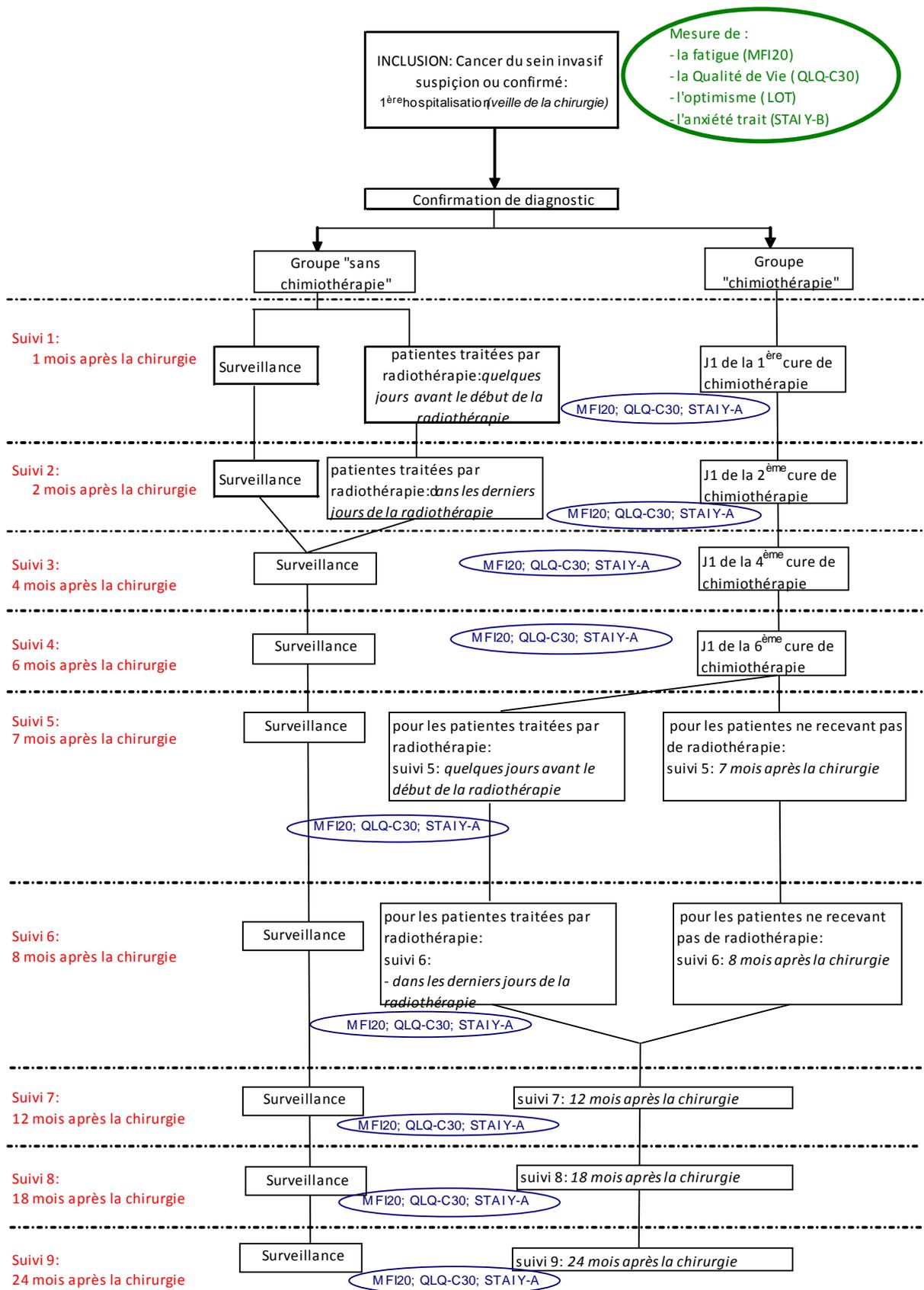


Figure 8: Design de l'étude FATSEIN

3.3.4.3 Mesures ponctuelles

A la fin des traitements, une fiche regroupant les données de chaque traitements administrés à la patiente a été complétée (si chimiothérapie : nom du protocole, principes actifs, nombre de cures, dates de début et fin, distance entre le domicile de la patiente et le lieu de traitement. Si radiothérapie : nombre de séances, côté traité, zone traitée, dose totale, dates de début et de fin, distance entre le domicile de la patiente et le lieu de traitement. Si hormonothérapie : type d'hormonothérapie, durée, date de début. Si traitement par Herceptin[®] : nombre de cures, dates de début et de fin, distance entre le domicile de la patiente et le lieu de traitement.)

A la fin de tous les suivis, des données socio-démographiques complémentaires ont été recueillies (couverture sociale, arrêt de travail pendant le traitement ? Si oui, date d'arrêt, reprise de l'activité professionnelle (mi-temps thérapeutique, temps partiel, temps plein ...). Si oui, date de reprise...) ainsi que des données médicales complémentaires (reprise chirurgicale : si oui, nombre de réintervention(s) et date(s), reconstruction ultérieure, traitements complémentaires : traitement de la douleur, anti-diarrhéiques, anti-émétiques, psychotropes, traitement non déclaré auprès du médecin (prise de Ginseng), soutien psycho-oncologique...)

Toutes les données recueillies (à l'inclusion, à chaque suivi et ponctuellement) ont été rapportées dans le **cahier d'observation de la patiente** (Cf. annexe 3).

3.3.5 Nombre de patientes nécessaire

Les travaux de la littérature fournissent des données préliminaires de variance permettant d'estimer le nombre de sujets nécessaire pour l'étude [155].

Pour avoir une puissance de 80% avec un risque alpha de 5% (bilatéral), il a été nécessaire de recruter 541 patientes pour mettre en évidence une différence entre la fatigue du groupe standard et celle du groupe recevant une forte dose de chimiothérapie mesurée après les traitements, d'au moins 0,20 points sur une échelle de 1 à 5, et avec un score moyen de fatigue attendu dans le groupe standard de 2,29 (Standard deviation =0,83) [155]. Cette différence correspond à une différence de 4 points sur une échelle de 0 à 100.

Pour planifier une analyse intermédiaire à la moitié des patientes incluses et suivies depuis au moins 1 an, il est nécessaire d'inclure 557 patientes.

3.3.6 Analyses statistiques

La saisie des données a été réalisée sous MACRO et le traitement des données avec SAS version 9.2.

Première partie des résultats : Le premier article de résultats a concerné les facteurs associés à la fatigue avant la chirurgie mammaire et les facteurs explicatifs d'une évolution de la fatigue après la chirurgie, juste avant le début des traitements adjuvants (Cf. article 5 et Annexe 1e).

Cette étude a été réalisée à partir d'un échantillon de 304 patientes incluses entre Août 2008 et Avril 2010. Une description des données sociodémographiques et cliniques de la population a été réalisée. Les scores de chaque questionnaire avant et après la chirurgie ainsi que leurs différences ont été calculés et comparés.

Deux analyses ont été réalisées, une première analyse dont la variable à expliquer était la fatigue mesurée avant la chirurgie et une deuxième analyse avec comme variable dépendante l'évolution de la fatigue après la chirurgie. Le score total du MFI-20 a été utilisé pour représenter la fatigue. Dans ces 2 analyses, 2 étapes ont été réalisées, nous avons procédé tout d'abord à une analyse bivariée puis à une régression linéaire multivariée en y intégrant les variables explicatives significatives en bivarié ($p < 0,10$).

La deuxième partie concerne les résultats de l'étude des facteurs associés à la fatigue aux différents temps des traitements adjuvants : analyse intermédiaire (Cf. article 6).

Cette étude a été réalisée à partir d'un échantillon de 201 patientes incluses entre Août 2008 et Août 2009 et suivies pendant 1 an.

Une analyse descriptive des données sociodémographiques et cliniques de l'ensemble de la population d'étude, puis par groupe de traitement (groupe « sans chimiothérapie » vs. « chimiothérapie ») et enfin par protocole de chimiothérapie (protocole « FEC 100 » vs. protocole « Taxotère[®] ») a été réalisée. Les variables qualificatives et quantitatives ont été comparées respectivement selon le groupe de patientes à l'aide d'un test de Chi2 de Pearson et d'un test de Wilcoxon Mann-Withney.

Une étude des données manquantes à chaque temps de mesure pour la variable dépendante représentée par le score total du questionnaire MFI-20 a été réalisée.

Les scores à l'inclusion par groupe de traitement ont été décrits et comparés à l'aide du test de Wilcoxon Mann-Withney.

Nous avons réalisé plusieurs analyses :

Analyse de la fatigue selon le groupe de traitement « chimiothérapie » vs. « sans chimiothérapie » :

- 1) Etude de l'évolution de la fatigue au cours du temps selon le groupe de traitement.
- 2) Description et comparaison des scores des questionnaires à chaque suivi et par groupe.
- 3) Analyses transversales des facteurs associés à la fatigue aux différents temps :
 - juste avant le début des traitements adjuvants (suivi 1 : quelques jours avant le début de la radiothérapie ou le jour de la première cure de chimiothérapie),

- dans les derniers jours de la radiothérapie pour le groupe « sans chimiothérapie » (suivi 2),
- le jour de la dernière cure de chimiothérapie (suivi 4),
- et 1 an après la chirurgie.

Analyse de la fatigue selon le protocole de chimiothérapie (groupe « FEC 100 » vs. groupe « Taxotère® ») réalisée à partir des données des patientes du groupe « chimiothérapie ».

Les analyses des facteurs associés à la fatigue à des moments précis du suivi ont été faites à partir de régressions linéaires multiples. Et le modèle pour étudier l'évolution de la fatigue a été réalisé à l'aide de la procédure PROC MIXED de SAS 9.2. Tous les tests sont bilatéraux au seuil de 5%.

L'analyse des déterminants de l'évolution de la fatigue au cours du temps.

Cette analyse sera réalisée lorsque la totalité des patientes auront été incluses (n=557) et suivies pendant 1 an soit en janvier 2012.

Pour vérifier nos hypothèses selon lesquelles la pratique d'une activité physique, les traits de personnalité de la patiente tels que l'optimisme et un faible niveau d'anxiété-trait et un faible niveau de fatigue avant la chirurgie seraient de potentiels facteurs prédictifs d'une faible fatigue pendant les traitements, nous étudierons si la présence ou non d'un de ces facteurs influencerait la fatigue à l'aide de modèles mixtes d'analyse de variance pour mesures répétées.

CHAPITRE 3.4: RÉSULTATS

Article 5. Les déterminants de la fatigue associée au cancer du sein infiltrant avant et après la chirurgie

Cf Annexe 1e: « C. Rotonda, F. Guillemin, F. Bonnetain, M. Velten, T. Conroy. *Determinants of fatigue after surgery in women with early-stage invasive breast cancer.* » Révision

C. Rotonda^{1,2,3,4,5}, F. Guillemin^{1,2,3,5}, F. Bonnetain^{5,6}, M. Velten^{5,7}, T. Conroy^{3,4}

¹ INSERM, CIC-EC CIE6, Nancy, France ; ² CHU Nancy, Epidémiologie et Evaluation Cliniques, Nancy, France ; ³ Université de Nancy, Université Paul Verlaine de Metz, Université Descartes de Paris, EA 4360 Apemac, Vandœuvre-lès-Nancy, France; ⁴ Centre Alexis Vautrin, Département d'oncologie médicale, Vandœuvre-lès-Nancy, France; ⁵ Plateforme Qualité de vie et Cancer, Cancéropôle du Grand-Est, Nancy, France; ⁶ Centre Georges-François Leclerc, Unité de Biostatistiques et d'Epidémiologie, EA 4184, Université de Bourgogne, Dijon, France ; ⁷ Centre Paul Strauss, Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique, EA 3430, Université de Strasbourg, Strasbourg, France.

1. Introduction

Avec 49 814 nouveaux cas estimés en 2005 en France, le cancer du sein reste le premier cancer chez les femmes et représente près de 37% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins. Il se situe, tous sexes confondus, au 2ème rang de tous les cancers, derrière le cancer de la prostate (Données InVS 2005).

La chirurgie est le traitement de référence pour le cancer du sein infiltrant. Il existe deux types de chirurgie, la chirurgie radicale et la chirurgie conservatrice. Il a été montré dans la littérature que les patientes ayant subi une opération présentaient une diminution de leur Qualité de Vie (QdV), étaient beaucoup plus anxieuses et manifestaient plus souvent des troubles du sommeil (1). Les 2 symptômes post-chirurgicaux le plus souvent rencontrés sont la douleur et la fatigue (2). Dans la littérature, la douleur postopératoire a été très largement étudiée contrairement à la fatigue dont les causes restent encore inconnues. En effet, la fatigue associée au cancer a été démontrée comme très présente chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et cela pendant leur(s) traitement(s) adjuvant(s) (3) mais avant et juste après une chirurgie mammaire, cette fatigue ainsi que ces déterminants ont été très peu analysés.

La fatigue est considérée comme un phénomène multidimensionnel comprenant les dimensions physique, psychologique et cognitive. De nombreuses études ont étudié les relations entre la fatigue associée au cancer et des facteurs prédictifs tels que les caractéristiques de la maladie, les traitements, les symptômes (douleurs, nausées/vomissements, anémie), les facteurs socio-démographiques (âge, statut matrimonial), les habitudes de vie (activité physique par exemple) et la personnalité des patientes (anxiété, optimisme...) et cela principalement pendant et/ou après les traitements adjuvants.

Basés sur les études existantes, nous avons testé plusieurs hypothèses :

1. les patientes traitées pour un cancer du sein et montrant un haut niveau d'optimisme présenteraient moins de séquelles de la chirurgie sur la vie quotidienne et par conséquent seraient moins fatiguées que les

patientes peu ou moins optimistes. Et les patientes anxieuses avant la chirurgie auraient une évolution de leur fatigue après la chirurgie plus importante.

2. Une augmentation de la fatigue après l'opération mammaire serait associée à une diminution de la QdV post-chirurgicale.

3. Enfin, nous avons étudié l'effet des habitudes de vie présentes avant la chirurgie et maintenues après l'opération telle que la pratique d'une activité physique, sur l'évolution de la fatigue, en supposant un effet bénéfique de l'activité physique sur la fatigue.

Le but de cette étude est donc d'identifier les déterminants de la fatigue préopératoire et les facteurs prédictifs de l'évolution de la fatigue après la chirurgie, juste avant le début des traitements adjuvants.

2. Méthodes

2.1 L'étude FATSEIN

Cette étude préliminaire fait partie d'un grand projet sur les déterminants de la fatigue avant, pendant et après une chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein : l'étude FATSEIN (4). Il s'agit d'une étude longitudinale avec 9 mesures répétées de la fatigue, de la QdV et de l'anxiété sur une période de 2 ans après leur chirurgie.

2.2 Population

Les patientes répondant aux critères d'inclusion suivants ont été sollicitées pour participer à l'étude la veille de leur opération: 1) Femmes majeures avec une suspicion de cancer du sein ou avec un cancer du sein invasif histologiquement confirmé et dont une chirurgie est programmée ; 2) Information et signature du consentement éclairé; 3) Bon état général (OMS < 2).

Les critères de non inclusion étaient : 1) Femmes enceintes ou en cours d'allaitement ; 2) Patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante ; 3) Présence de métastases ; 4) Cancer du sein bilatéral ; 5) Antécédent d'autre cancer de moins de 5 ans ; 6) Antécédents ou maladie psychiatrique évolutive.

2.3 Intervention

Le recrutement des patientes a eu lieu d'août 2008 à avril 2010 dans 3 centres anti-cancéreux français.

Nous avons étudié les deux premiers temps de mesures : à T₀ soit la veille de la chirurgie et à T₁ soit après la chirurgie, juste avant le début du traitement adjuvant.

A T₀, les patientes ont complété un questionnaire sur la fatigue, le « Multidimensional Fatigue Inventory » (MFI-20) (4), un questionnaire de QdV, le « Quality of Life Questionnaire Core 30 » (QLQ-C30 de l'EORTC) (5) et deux questionnaires évaluant des traits de personnalité de la patiente: l'optimisme à l'aide du « Life

Orientation Test » (LOT) (6) et l'anxiété-trait à l'aide du « Spielberger Trait Anxiety Inventory » (STAI Y-B) (7).

A T₁, les patientes ont complété le MFI-20, le QLQ-C30 de l'EORTC et le STAI Y-A (anxiété-état).

2.4 Données collectées

2.4.1 Questionnaires

Le questionnaire MFI-20 dans sa version française validée, est constitué de 20 questions divisées en quatre dimensions: la fatigue générale/physique; la fatigue mentale; la réduction d'activités; le manque de motivation (5). Un score total est calculé. Les valeurs élevées indiquent un niveau de fatigue élevé.

Le questionnaire de QLQ-C30 de l'EORTC est composé de 30 items et s'adresse à tous les patients atteints d'un cancer (6). Il aboutit à 15 scores, constitués à partir de 5 domaines fonctionnels, 3 domaines de symptômes, un domaine de santé globale et de QdV et des items uniques. Tous les scores des domaines et des items uniques sont transformés linéairement de 0 à 100. Un score élevé pour les domaines fonctionnels exprime un bon niveau fonctionnel, un score élevé pour le domaine de santé générale et de QdV traduit une bonne QdV et un score élevé pour les domaines de symptômes représente un haut niveau de symptômes.

Le questionnaire d'optimisme LOT comprend 12 items avec une échelle de réponse de type Likert en 5 points (7). Un score élevé indique un haut niveau d'optimisme.

L'anxiété-trait est une dimension de la personnalité. Spielberger et coll. en 1984, la définissent comme une composante stable de la personnalité. L'anxiété-état, elle, est définie comme transitoire, comme une condition émotionnelle. Le questionnaire STAI-Y par deux sous-échelles de 20 items chacune, permet d'appréhender l'anxiété-état (STAI Y-A) et l'anxiété-trait (STAI Y-B) (8).

Pour une meilleure lisibilité et une possible comparaison des scores de chaque questionnaire utilisé, ces derniers ont été transformés linéairement de 0 à 100.

2.4.2 Données sociodémographiques et cliniques

Les données sociodémographiques, la pratique d'activité(s) physique(s), la présence d'une aide ménagère, le type de chirurgie, le stade de la maladie, le(s) traitement(s) adjuvant(s) programmé(s) ont été recueillis auprès des patientes et à l'aide du dossier médical.

2.5 Analyses statistiques

Une description des données sociodémographiques et cliniques de la population d'étude a été faite. Les scores de chaque questionnaire avant et après la chirurgie ainsi que leurs différences ont été calculés et comparés à l'aide d'un test de Wilcoxon Mann-Whitney.

Deux analyses ont été réalisées, une première analyse dont la variable à expliquer était la fatigue mesurée avant la chirurgie et une deuxième analyse avec comme variable dépendante l'évolution de la fatigue après

la chirurgie (Δ_{T1-T0}). Le score total du MFI-20 a été utilisé pour représenter la fatigue. Dans ces 2 analyses, 2 étapes ont été réalisées, nous avons procédé tout d'abord à une analyse bivariée puis à une régression linéaire multivariée en y intégrant les variables explicatives significatives en bivarié ($p < 0,10$).

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.2. Pour tous les tests, le seuil de signification (risque α) était bilatéral et fixé à 5 %.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques des patientes

Entre Aout 2008 et Avril 2010, 350 patientes ont été incluses. Après la chirurgie, 18 femmes (5%) n'étaient pas éligibles car elles n'avaient pas de cancer du sein infiltrant, 24 patientes (7%) ont été sorties d'étude (refus de continuer l'étude ou perdues de vue) et 4 patientes (1%) ont été incluses à tort. 304 patientes ont donc été suivies. L'âge médian était de 56 ans (de 28 à 81 ans). Soixante quatorze pour cent des patientes étaient en couple, seulement 9% n'avaient pas d'enfant, 44% avaient au moins terminé l'école obligatoire et 25% des patientes ont réalisées des études supérieures. Cinquante six pour cent des patientes étaient en activité professionnelle. Concernant les caractéristiques médicales, 76% des patientes ont eu une tumorectomie et 47% la technique du ganglion sentinelle. Cinquante et un pour cent des patientes avaient une maladie de stade I et 39% une maladie de stade II. Cinquante deux pour cent des patientes allaient recevoir une chimiothérapie adjuvante après leur chirurgie. Nous avons comparé les patientes suivies ($n=304$) et les patientes sorties d'étude ($n=24$). Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant les données socio-démographiques et médicales. Néanmoins, les patientes sorties d'étude pratiquent une activité physique beaucoup moins souvent que les patientes suivies (33% vs. 57%, $p=0,003$). De plus, ces patientes sont beaucoup plus anxieuses et beaucoup moins optimistes ($p=0,05$ et $p=0,002$ respectivement).

3.2 La Fatigue, la QdV et l'anxiété des patientes avant et après la chirurgie et leurs évolutions.

Le tableau 1 représente les scores moyens avant et après la chirurgie ainsi que la différence de ces scores. Après la chirurgie, les scores de tous les domaines du MFI-20 ont augmenté. Concernant les domaines fonctionnels du QLQ-C30, les patientes ont montré une diminution statistiquement significative des scores des domaines « bien-être physique » ($p < 0,0001$), « activités quotidiennes » ($p < 0,0001$), « bien-être social » ($p < 0,0001$), et « santé globale et QdV » ($p = 0,0008$). Les fonctions cognitives ne semblent pas être altérées après la chirurgie. Et le domaine « bien-être émotionnel » s'est amélioré après l'opération ($\Delta_{T1-T0} = +9,2$, $p = 0,0004$). Concernant les autres domaines du QLQ-C30, les patientes ont manifesté après la chirurgie plus de fatigue ($p < 0,0001$), de douleurs ($p < 0,0001$), de nausées/vomissements ($p = 0,0025$) et de difficultés financières ($p = 0,0098$). Le niveau d'optimisme dans l'échantillon est assez élevé (score moyen LOT=64,7 [ET=14]) et les scores d'anxiété trait et état sont respectivement de 33,9 (ET=15) et 33,8 (ET=21).

Nous avons étudié les différences des scores selon le type de chirurgie et seul le score du domaine « activités quotidiennes » du QLQ-C30 diffère significativement selon la chirurgie. En effet, les patientes ayant subi une mastectomie totale présentent un score du domaine « activités quotidiennes » plus faible que les patientes opérées par tumorectomie (score=67,9 (ET=24) vs. score=75,7 (ET=25), $p=0,01$).

3.3 Facteurs associés à la fatigue préopératoire (tableau 2)

L'analyse bivariée montre que la fatigue (mesurée à l'aide du score total du MFI-20) présente chez les patientes la veille de leur chirurgie est fortement associée à un niveau élevé d'anxiété-trait ($p<0,0001$), à un faible niveau d'optimisme ($p<0,0001$), à un faible niveau du domaine « Santé globale et QdV » ($p<0,0001$) et de tous les domaines fonctionnels du QLQ-C30 ($p<0,0001$), et à un niveau élevé des symptômes suivants: perturbations du sommeil, douleur, perte d'appétit et dyspnée ($p<0,0001$). Les femmes mariées sont moins fatiguées la veille de leur opération ($p=0,002$). Et les femmes pratiquant une activité physique ont des scores de fatigue préopératoire beaucoup plus faibles (score moyen fatigue=22,6 (ET=17) vs. 32,0 (ET=21), $p<0,0001$).

L'analyse multivariée nous a permis de déterminer les facteurs associés à la fatigue avant la chirurgie en ajustant sur les variables explicatives de cette fatigue retrouvées en bivarié. La fatigue préopératoire est significativement associée à un faible niveau d'optimisme, à une mauvaise QdV et à un faible niveau des fonctions physiques et cognitives. Ces 4 facteurs permettent d'expliquer 55% de la variance de la fatigue préopératoire.

3.4 Facteurs prédictifs de l'évolution de la fatigue après la chirurgie (tableau 3)

A partir des résultats de l'analyse bivariée, nous observons une forte association entre la diminution des scores de tous les domaines fonctionnels du QLQ-C30 et l'augmentation du score de la fatigue représentée par la différence du score total du MFI-20 ($p<0,0001$). L'augmentation de la douleur ($p<0,0001$), des problèmes de sommeil ($p<0,0001$) et de la perte d'appétit ($p=0,0001$) sont également fortement corrélées à l'augmentation de la fatigue ($p<0,0001$). Et une faible QdV mesurée avant la chirurgie ($p=0,001$) ainsi qu'un faible niveau du bien-être physique ($p=0,01$), du bien-être émotionnel ($p=0,002$), des activités quotidiennes ($p=0,001$) et des fonctions cognitives ($p=0,01$) mesurés avant la chirurgie sont significativement associés à l'augmentation de la fatigue après la chirurgie. L'optimisme n'est pas significativement associée à l'évolution de la fatigue ($p=0,29$), de même pour l'anxiété-trait, l'anxiété-état et le statut matrimonial mais ces 3 dernières variables sont intégrées dans le modèle multivarié car leur p est inférieur ou égal à 0,1.

Aucune des variables socio-démographiques et médicales recueillies (âge, nombre d'enfant, niveau d'étude, type de chirurgie, stade de la maladie, type de traitement adjuvant programmé) ne ressort comme significativement associée à l'évolution de la fatigue après la chirurgie.

L'analyse multivariée montre que l'augmentation de la fatigue chez une patiente après sa chirurgie est prédite par le niveau de fatigue déjà présente avant la chirurgie ($p < 0,0001$), par un haut niveau d'anxiété-trait ($p < 0,04$), par une mauvaise QdV ($p < 0,0001$) et une mauvaise condition physique ($p = 0,02$) avant la chirurgie et par la diminution de sa QdV ($p < 0,0001$), de son bien-être physique ($p = 0,006$), de son bien-être émotionnel ($p = 0,006$), et de ses activités quotidiennes ($p < 0,0001$) après la chirurgie. Une augmentation des douleurs et des problèmes de sommeil après la chirurgie ressortent également comme variables explicatives de cette évolution de fatigue ($p = 0,02$ et $p = 0,04$ respectivement). Ces facteurs permettent d'expliquer 54% de la variance de l'évolution de la fatigue.

4. Conclusion

Dans cette étude, nous avons montré qu'après la chirurgie, les patientes présentent une fatigue plus importante quelque soit le type de chirurgie. La QdV des patientes est également très détériorée dans beaucoup de domaines (bien-être physique, bien-être social, réduction des activités quotidiennes, augmentation de la douleur...). Concernant les facteurs associés à la fatigue avant la chirurgie, nos résultats indiquent que la fatigue préopératoire est en partie expliquée par les caractéristiques de la patiente, c'est à dire un faible optimisme, une mauvaise QdV et de faibles fonctions physique et cognitive. L'augmentation de la fatigue après la chirurgie est en partie expliquée par la fatigue déjà présente avant l'opération, par une forte anxiété-trait, une QdV réduite et une méforme physique avant la chirurgie mammaire, et après l'intervention, par une diminution de la QdV globale et de 3 domaines de la QdV : les activités quotidiennes, le bien-être physique et le bien-être émotionnel. On observe également que les patientes présentant une forte évolution de la fatigue expriment une augmentation des douleurs et des problèmes lié au sommeil. Aucune variable socio-démographique ou médicale (âge, profession, nombre d'enfant(s), stade de la maladie, type d'opération, type de traitement adjuvant programmé...) n'a été trouvée comme prédictive de l'évolution de la fatigue.

Comme nous l'avions supposé, les traits de caractère de la patientes (l'optimisme et l'anxiété en général) jouent un rôle dans l'expression de la fatigue avant et après une opération pour cancer du sein. En effet, l'optimisme, caractère protecteur face à la difficulté, s'est avéré être un facteur protecteur face à la présence d'une fatigue avant la chirurgie mammaire. Il s'agit d'un résultat assez intéressant car peu d'études étudiant l'optimisme avant la chirurgie comme déterminant de la fatigue ont été retrouvées dans la littérature. Concernant l'anxiété-trait étudié comme un trait de personnalité stable au cours du temps, une association bivariée entre la fatigue préopératoire et l'anxiété-trait a été montrée et celle-ci a été retrouvée comme facteur aggravant d'une évolution de la fatigue dans l'analyse multivariée.

En conclusion, ces résultats suggèrent que la fatigue associée au cancer du sein après une chirurgie mammaire est expliquée principalement par la présence d'une fatigue préopératoire, par une mauvaise condition physique, par une dégradation de la QdV du fait d'une forte réduction des activités quotidiennes

après l'opération et par le caractère anxieux de la patiente plutôt que par la maladie elle-même. Une étude à long terme est nécessaire pour explorer l'impact de la maladie et des traitements sur la fatigue et cela à différents moments des traitements reçus. Il s'agit de l'objectif de l'étude FATSEIN.

Références

1. Levy SM, Haynes LT, Herberman RB, Lee J, McFeeley S, Kirkwood J. Mastectomy versus breast conservation surgery: mental health effects at long-term follow-up. *Health Psychol* 1992, 11(6):349-354.
2. Wyatt GK Friedman LL. Physical and psychosocial outcomes of midlife and older women following surgery and adjuvant therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998, 25(4):761-768.
3. De Jong N, Courtens AM, Abu-Saad HH, Schouten HC. Fatigue in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a review of the literature. *Cancer Nurs* 2002, 25(4):283-297; quiz 298-289.
4. Rotonda C, Guillemin F, Bonnetain F, Conroy T. Factors correlated with fatigue in breast cancer patients before, during and after adjuvant chemotherapy: the FATSEIN study. *Contemp Clin Trials* 2011, 32 (2):244-49.
5. Gentile S, Delaroziere JC, Favre F, Sambuc R and San Marco JL. Validation of the French 'multidimensional fatigue inventory' (MFI 20). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003, 12: 58-64.
6. 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.
7. Scheier MF, Carver CS. Optimism, coping, and health: assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health Psychol* 1985, 4(3):219-47.
8. Spielberger CD. *State-Trait Anxiety Inventory: a comprehensive bibliography*. Palo Alto. 1989 CA: Consulting Psychologists Press.

Tableau 1 : Scores moyens des questionnaires à t₀ et t₁ et différences des scores

	Score moyen à t ₀ (n=299) (ET ^a)	Score moyen à t ₁ (n=257) (ET ^a)	Différence t ₁ -t ₀ moyenne (ET ^a)	p*
MFI-20^b				
Fatigue générale/physique	27,3 (22,5)	34,2 (23,8)	+6,5 (22,2)	0,0008
Fatigue mentale	25,4 (22,4)	29,6 (23,0)	+3,7 (19,2)	0,02
Réduction d'activités	20,8 (19,8)	36,9 (22,6)	+16,4 (24,0)	<0,0001
Réduction de motivation	22,7 (24,0)	31,6 (27,3)	+7,2 (26,7)	0,0001
Score total	25,4 (19,1)	32,9 (20,8)	+7,1 (18,1)	<0,0001
EORTC QLQ-C30				
Domaines fonctionnels^c				
Bien-être physique	90,7 (13,4)	82,4 (16,4)	-8,2 (13,5)	<0,0001
Activités quotidiennes	90,0 (17,0)	73,7 (25,2)	-16,0 (28,0)	<0,0001
Bien-être émotionnel	60,4 (25,6)	67,9 (24,0)	+9,2 (22,9)	0,0004
Fonctions cognitives	84,2 (19,9)	83,4 (20,5)	-0,2 (19,6)	0,71
Bien-être social	92,8 (16,3)	82,5 (22,2)	-10,1 (22,7)	<0,0001
Domaine de santé globale et de QdV	72,4 (19,0)	68,1 (18,9)	-4,2 (19,6)	0,008
Domaines de symptômes^d				
Fatigue	23,4 (20,7)	32,5 (21,9)	+8,4 (22,1)	<0,0001
Douleur	11,8 (18,1)	25,5 (24,4)	+13,1 (26,4)	<0,0001
Nausée et vomissement	3,2 (11,2)	5,3 (12,5)	+1,8 (15,3)	0,002
Items seuls^d				
Perturbations du sommeil	44,3 (35,4)	41,5 (31,4)	-2,5 (37,4)	0,42
Dyspnée	13,4 (22,1)	15,0 (23,3)	+1,6 (20,3)	0,35
Diarrhée	9,4 (18,8)	4,3 (13,0)	-5,2 (19,9)	0,0002
Perte d'appétit	12,6 (23,3)	11,3 (22,4)	-2,5 (37,4)	0,43
Constipation	10,9 (22,4)	15,3 (26,4)	+3,2 (26,3)	0,03
Difficultés financières	5,7 (16,5)	9,6 (21,1)	+4,4 (18,3)	0,009
Score d'optimisme (LOT)^e	64,7 (14,0)			
Score d'anxiété-trait (STAI Y-B)^f	33,9 (15,0)			
Score d'anxiété-état (STAI Y-A)^f		33,9 (21,4)		

^a Ecart-type; ^b un score élevé indique une forte fatigue; ^c un score élevé représente un haut niveau de bien-être/fonctionnement; ^d un score élevé indique un haut niveau de symptômes; ^e un score élevé indique un haut niveau d'optimisme; ^f un score élevé indique un haut niveau d'anxiété-trait.* test de Wilcoxon

Tableau 2 : Analyses bivariée et multivariée des facteurs associés à la fatigue avant la chirurgie (n=299)

	Analyse bivariée			Analyse multivariée		
	β	p	R ²	β	p	R ² ajusté
Caractéristiques sociodémographiques ou médicales:						
statut matrimonial (mariée/ en comcubinage vs. célibataire/divorcée/veuve)	-8,22	0,0021	0,03			
Type de transport (ambulance/taxi vs. transport personnel)	9,38	0,0016	0,036	4,24	0,06	0,0007
Traits de personnalité						
Anxiété-trait	0,59	<0,0001	0,220			
Optimisme	-0,55	<0,0001	0,160	-0,27	<0,0001	0,05
EORTC QLQ-C30 mesuré avant la chirurgie						
<i>Domaines fonctionnels</i>						
Bien-être physique	-0,69	<0,0001	0,240	-0,49	<0,0001	0,08
Activités quotidiennes	-0,53	<0,0001	0,220			
Bien-être émotionnel	-0,41	<0,0001	0,180	-0,1	0,06	0,0007
Fonctions cognitives	-0,31	<0,0001	0,170	-0,13	0,0013	0,02
Bien-être social	-0,44	<0,0001	0,140	0,13	0,07	0,006
Domaine de santé globale et de QdV	-0,62	<0,0001	0,380	-0,33	<0,0001	0,39
<i>Domaines /items de symptômes</i>						
Douleur	0,37	<0,0001	0,120			
Nausée et vomissement	0,31	0,0017	0,033			
Perturbations du sommeil	0,2	<0,0001	0,130			
Dyspnée	0,3	<0,0001	0,120			
Diarrhée	0,11	0,056	0,012			
Perte d'appétit	0,19	<0,0001	0,050			
Difficultés financières	0,21	0,0022	0,030			
Pratique d'une activité physique avant l'opération	-9,34	0,0001	0,050			
R² total						0,55

Tableau 3 : Analyses bivariée et multivariée des facteurs prédictifs de l'évolution de la fatigue après la chirurgie (n=257)

	Analyse bivariée			Analyse multivariée		
	β	p	R ²	β	p	R ² ajusté
Caractéristiques sociodémographiques ou médicales:						
statut matrimonial (mariée/ en comcubinage vs. célibataire/divorcée/veuve)	4,71	0,09	0,011			
Trait de personnalité						
Anxiété-trait	-0,12	0,100	0,011	0,13	0,04	0,01
Score total du MFI-20 préopératoire	-0,36	<0,0001	0,150	-0,58	<0,0001	0,13
EORTC QLQ-C30 mesuré avant la chirurgie						
<i>Domaines fonctionnels</i>						
Bien-être physique	0,21	0,013	0,024	-0,28	0,02	0,01
Activités quotidiennes	0,21	0,001	0,040			
Bien-être émotionnel	0,13	0,002	0,040			
Fonctions cognitives	0,15	0,006	0,030			
Bien-être social	0,17	0,020	0,023			
Domaine de santé globale et de QdV	0,2	0,001	0,044	-0,33	<0,0001	0,09
<i>Domaines /items de symptômes</i>						
Douleur	-0,1	0,100	0,010			
Perturbations du sommeil	-0,05	0,060	0,014			
Difficultés financières	-0,15	0,025	0,020	-0,19	0,0007	0,02
Evolution des scores du QLQ-C30 après la chirurgie						
<i>Domaines fonctionnels</i>						
Evolution du score du domaine "bien-être physique"	-0,54	<0,0001	0,170	-0,30	0,01	0,02
Evolution du score du domaine "activités quotidiennes"	-0,28	<0,0001	0,190	-0,14	<0,0001	0,17
Evolution du score du domaine "bien-être émotionnel"	-0,28	<0,0001	0,130	-0,90	0,004	0,02
Evolution du score de domaine "fonctions cognitives"	-0,26	<0,0001	0,080			
Evolution du score du domaine "bien-être social"	-0,25	<0,0001	0,100			
Evolution du score du domaine "santé globale et de QdV"	-0,4	<0,0001	0,190	-0,34	0,0001	0,04
<i>Domaines /items de symptômes</i>						
Evolution du score du domaine "douleurs"	0,21	<0,0001	0,090	-0,1	0,02	0,01
Evolution du score de l'item "perturbations du sommeil"	0,11	0,001	0,050	0,06	0,04	0,01
Evolution du score de l'item "dyspnée"	0,09	0,090	0,011			
Evolution du score de l'item "perte d'appétit"	0,18	<0,0001	0,070			
Anxiété-état mesuré après la chirurgie	0,1	0,060	0,014			
R² total						0,53

Article 6. Les facteurs associés à la fatigue aux différents temps des traitements adjuvants : Analyse intermédiaire

C. Rotonda^{1,2,3,4,5}, F. Guillemin^{1,2,3,5}, F. Bonnetain^{5,6}, M. Velten^{5,7}, T. Conroy^{3,4}

¹ INSERM, CIC-EC CIE6, Nancy, France ; ² CHU Nancy, Epidémiologie et Evaluation Cliniques, Nancy, France ; ³ Université de Nancy, Université Paul Verlaine de Metz, Université Descartes de Paris, EA 4360 Apemac, Vandœuvre-lès-Nancy, France; ⁴ Centre Alexis Vautrin, Département d'oncologie médicale, Vandœuvre-lès-Nancy, France; ⁵ Plateforme Qualité de vie et Cancer, Cancéropôle du Grand-Est, Nancy, France; ⁶ Centre Georges-François Leclerc, Unité de Biostatistiques et d'Epidémiologie, EA 4184, Université de Bourgogne, Dijon, France ; ⁷ Centre Paul Strauss, Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique, EA 3430, Université de Strasbourg, Strasbourg, France.

1. Introduction

Dans tous les pays à revenus élevés, l'augmentation considérable de l'incidence des cancers du sein invasifs depuis ces trente dernières années atteignant, en France, plus de 45 000 cas en 2005 fait que le cancer du sein est devenu un problème de Santé Publique. C'est le premier cancer féminin en termes de fréquence et de mortalité. La mortalité est restée stable avec 11 000 décès par an et amorce une diminution depuis 2000 du fait des progrès thérapeutique et du dépistage entre 50 et 74 ans par une mammographie tous les 2 ans. La chimiothérapie adjuvante est un des progrès majeurs de ces 30 dernières années dans le cancer du sein et améliore significativement la survie. Une radiothérapie loco-régionale, une thérapie ciblée et/ou une hormonothérapie peuvent être des traitements prescrits après cette chimiothérapie. Cette dernière est largement recommandée quand le risque de rechute est élevé alors que quand ce risque est faible, malgré un avantage de survie, il est important d'appréhender le bénéfice-risque en considérant la toxicité du traitement qui est loin d'être négligeable (1). En effet, la chimiothérapie entraîne de nombreux effets secondaires, variables selon les médicaments utilisés. Les complications les plus fréquentes sont : nausées/vomissements, alopecie, mucite, diarrhée, constipation, fatigue, ménopause précoce chez les jeunes femmes, prise de poids... Certains de ces symptômes font partie des toxicités immédiates redoutées des malades, très courantes mais réversibles car elles peuvent cesser à l'arrêt de la chimiothérapie et peuvent parfois être atténuées par des moyens adaptés. Néanmoins, certains effets secondaires peuvent persister après la fin du traitement comme la fatigue et sont parfois irréversibles (ex : ménopause précoce). La chimiothérapie semble avoir un impact important sur le niveau de fatigue de la patiente. Cette fatigue associée au cancer est souvent associée à une altération de la qualité de vie (QdV). Dans différentes études d'Irvine et al., il est estimé que plus de 80% des patients atteints de cancer souffrent de ce symptôme (2). La chimiothérapie adjuvante est considérée comme très « fatigante » par 80 à 100% des patientes (3). Elle varie en fonction du type de chimiothérapie et de la façon dont la patiente vit chaque cure. Les patientes évoquent souvent une fatigue qui s'accumule au fil des cures. La fatigue devient chronique et persiste parfois plusieurs mois après la fin du traitement (4). En effet, cette fatigue a été expliquée et prédite par le niveau de sévérité des symptômes chimio-induits (5). Certains de ces effets sont connus depuis longue date pour certains protocoles de chimiothérapie de référence tels que ceux à base d'anthracyclines mais en ce qui concerne, les nouvelles molécules telles que le docétaxel (Taxotère®) dont l'efficacité a été démontrée

sur la survie des patientes avec une atteinte ganglionnaire principalement (6), les conséquences de leurs effets secondaires sur la vie quotidienne des patientes et plus particulièrement sur la fatigue exprimée par les patientes n'ont pas encore été évaluées.

Effectivement, contrairement aux nausées, vomissements et à la douleur, la fatigue a été très peu étudiée. Et malgré l'intérêt croissant porté à la fatigue depuis ces dernières années, très peu d'études ont évalué les déterminants de cette fatigue avant, pendant et après une chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein en prenant en compte tous les facteurs prédictifs retrouvés dans la littérature et en étudiant les nouveaux protocoles de chimiothérapie.

Nous avons essayé de répondre aux questions de recherche suivantes :

1. Quelle est l'évolution de la fatigue chez des patientes atteintes d'un cancer du sein invasif au cours de leur(s) traitement(s) adjuvant(s) et plus particulièrement au cours de leur chimiothérapie adjuvante ?

Nous posons comme hypothèses que :

- l'évolution de la fatigue après une chirurgie serait différente selon le type de traitement(s) adjuvant(s).
- les patientes recevant une chimiothérapie adjuvante présenteraient une fatigue plus importante pendant et après leur traitement que les patientes ne recevant pas de chimiothérapie.

2. Quels sont les facteurs associés à la fatigue mesurée à chaque temps du traitement (avant le début des traitements adjuvants, à la fin de la radiothérapie pour les patientes traitées uniquement par radiothérapie, à la fin de la chimiothérapie pour les patientes traitées par chimiothérapie et un an après la chirurgie).

3. Est-ce que l'évolution de cette fatigue diffère selon le protocole de chimiothérapie ?

Nous posons comme hypothèse que les patientes recevant un traitement à base de d'anthracyclines et taxanes seraient plus affectées par ce traitement que celles traitées seulement par anthracyclines seules.

L'objectif de cette étude intermédiaire prospective et longitudinale est d'étudier l'évolution de la fatigue ainsi que ses déterminants avant, pendant et après les traitements adjuvants reçus par les patientes.

La réalisation de cette analyse intermédiaire a pour but d'arrêter précocement l'essai si l'impact négatif de la chimiothérapie et plus particulièrement des nouvelles thérapeutiques sur la fatigue est clairement établi ou si la démonstration d'une différence cliniquement significative est peu probable.

2. Méthode

2.1 Population d'étude

Les patientes répondant aux critères d'inclusion suivants ont été sollicitées pour participer à l'étude, la veille de leur opération: a) Femmes majeures avec une suspicion de cancer du sein ou avec un cancer du sein invasif histologiquement confirmé et dont une chirurgie est programmée ; b) Information et signature du consentement éclairé par la patiente ou son représentant légal ; c) Bon état général (OMS < 2).

Les critères de non inclusion étaient : a) Femmes enceintes ou en cours d'allaitement ; b) patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante ; c) Cancer du sein métastatique ; d) Cancer du sein bilatéral ; e) Antécédent d'autre cancer de moins de 5 ans ; f) Antécédents ou maladie psychiatrique évolutive.

2.2 Intervention

Le recrutement des patientes a eu lieu dans deux centres français de lutte contre le cancer d'août 2008 à août 2009. Les patientes sollicitées et acceptant de participer à l'étude ont complété des questionnaires à plusieurs moments : avant, pendant et après leur(s) traitement(s) adjuvant(s) sur une durée de 1 an après leur chirurgie (7).

Deux groupes de patientes ont été constitués : les patientes recevant une chimiothérapie adjuvante après leur chirurgie (groupe « chimiothérapie ») et les patientes dont aucune chimiothérapie adjuvante n'a été prescrite après leur chirurgie (groupe « sans chimiothérapie »). Dans le groupe « chimiothérapie », une distinction a été faite entre les patientes ayant reçu un protocole à base d'anthracycline (6 cycles de FEC 100 : 5-Fluorouracile 500mg/m², Epirubicine 100 mg/m², Cyclophosphamide 500mg/m² tous les 21 jours) : protocole noté « FEC 100 » et les patientes ayant reçu un protocole comprenant un taxane (3 cycles de FEC 100 suivi de 3 cycles de docétaxel (Taxotère[®]) tous les 21 jours) : protocole noté « Taxotère[®] ». Certaines patientes ont reçu un protocole de chimiothérapie différent de ces 2 protocoles, ces patientes n'ont pas été incluses dans l'analyse de la fatigue en fonction du protocole de chimiothérapie (analyse 2).

Sept suivis par patiente ont été réalisés et ces derniers intervenaient à des moments différents de leur parcours thérapeutique selon le groupe d'appartenance de la patiente (Cf. Schéma 1.1 : flow chart)

La transmission des questionnaires se faisait par voie directe lorsque la patiente était en cours de traitement de chimiothérapie et par voie postale dans les autres cas.

2.3 Questionnaires

2.3.1 Mesure de la fatigue : Le MFI-20

Les patientes ont complété le questionnaire MFI-20 (« Multidimensional Fatigue Inventory ») à l'inclusion et à chacun de leurs suivis. Ce questionnaire, dans sa version française validée (8), est constitué de 20 questions divisées en quatre dimensions: la fatigue générale/physique; la fatigue mentale; la réduction d'activités; le manque de motivation. Un score total est calculé. Les valeurs élevées indiquent un niveau de fatigue élevé.

2.3.2 Mesure de la QdV : le QLQ-C30 de l'EORTC

Le questionnaire QLQ-C30 (« Quality of Life Questionnaire Core 30 ») de l'EORTC («European Organization for Research and Treatment of Cancer») a été rempli par les patientes à l'inclusion et à chaque suivi. Il est composé de 30 items et s'adresse à tous les patients atteints d'un cancer, quel que soit la localisation. Ses propriétés psychométriques ont été vérifiées dans la version d'origine (9) et en langue française (10). Il aboutit à 15 scores, constitués à partir de: 5 domaines fonctionnels (physique, activités quotidiennes,

fonctions cognitives, bien-être émotionnel et bien-être social); 3 domaines de symptômes (fatigue, nausées et vomissements, douleur); un domaine de santé globale et de QdV; des items uniques (dyspnée, perturbations du sommeil, perte d'appétit, constipation, diarrhée, impact financier). Un score élevé pour les domaines fonctionnels exprime un bon niveau fonctionnel, un score élevé pour le domaine de santé générale et de QdV traduit une bonne QdV mais un score élevé pour les domaines de symptômes représente un haut niveau de symptômes.

2.3.3 Mesure de l'état psychologique

L'anxiété : L'anxiété-trait est, une dimension de la personnalité. Spielberger et coll. en 1984, la définissent comme une composante stable de la personnalité (11). L'anxiété-état, elle, est définie comme transitoire, comme une condition émotionnelle. Le questionnaire STAI Y (« Spielberger Trait Anxiety Inventory ») par deux sous-échelles de 20 items chacune, permet d'appréhender l'anxiété-état et l'anxiété-trait. La première partie du questionnaire STAI Y-A (items 1 à 20) permet de mesurer l'anxiété de la patiente provoquée par la situation actuelle dans laquelle elle se trouve. Cette partie a été complétée par les patientes à chaque suivi. L'intérêt de la deuxième partie du questionnaire STAI Y-B (items 21 à 40) est de mesurer l'anxiété de la patiente à l'inclusion (il s'agit de l'anxiété-trait qui n'évolue pas au cours du temps) pour obtenir un niveau d'anxiété général de la patiente. Cette partie a donc été complétée par les patientes une seule fois, la veille de la chirurgie.

L'optimisme : Les patientes ont complété le questionnaire d'optimisme LOT (« Life Orientation Test ») à l'inclusion (12). Ce test comprend 12 items avec une échelle de réponse de type Likert en 5 points. Un score élevé indique un haut niveau d'optimisme.

Pour une meilleure lisibilité et une possible comparaison des scores de chaque questionnaire utilisé, ces derniers ont été transformés linéairement de 0 à 100.

Concernant la différence minimale significative du point de vue de la patiente (« Minimal Clinically important difference »), elle a été définie par Jaeschke comme « la plus petite différence d'un score, que le patient ou un proche perçoit et qui pourrait modifier sa prise en charge » (13). Nous avons utilisé pour notre étude l'interprétation d'Osoba et al. : un changement clinique faible correspond à une variation de 5 à 10 % du score, un changement modéré à une variation de 10 à 20% et un changement clinique élevé à une variation de plus de 20% du score (14).

2.4 Données recueillies

Les données sociodémographiques (âge, statut matrimonial, profession, niveau d'étude, nombre d'enfant(s)...) et cliniques (stade de la maladie, type de chirurgie, données médicales sur les traitements adjuvants : protocole de chimiothérapie, nombre de cures, nombre de séances de radiothérapie...) ont été recueillies à partir du dossier médical et des données recueillies auprès des patientes. Une question sur la

pratique ou non d'une activité physique et une question sur la présence d'une aide ménagère à la maison ont été posées aux patientes à l'inclusion et à chaque suivi.

2.5 Analyses statistiques

Une analyse descriptive des données sociodémographiques et cliniques de l'ensemble de la population d'étude, par groupe de traitement (groupe selon le traitement « sans chimiothérapie » vs. « chimiothérapie ») et par protocole de chimiothérapie (protocole « FEC 100 » vs. protocole « Taxotère[®] ») a été réalisée. Les variables qualificatives et quantitatives ont été comparées respectivement selon le groupe de patientes à l'aide d'un test de Chi2 de Pearson et d'un test de Wilcoxon Mann-Withney.

Une étude des données manquantes à chaque temps de mesure pour la variable dépendante c'est-à-dire la fatigue représentée par le score total du questionnaire MFI-20 a été réalisée.

Les scores à l'inclusion par groupe de traitement ont été décrits et comparés à l'aide du test de Wilcoxon Mann-Withney.

Analyse 1: Etude de la fatigue selon le groupe de traitement « chimiothérapie » vs. « sans chimiothérapie »

1) Etude de l'évolution de la fatigue au cours du temps :

Un modèle mixte d'analyse de variance pour mesures répétées a été réalisé afin de tester un effet « groupe », un effet « temps » et l'interaction « groupe * temps » et cela pour la variable dépendante (la fatigue représentée par le score total du MFI-20).

2) Description et comparaison des scores des questionnaires à chaque suivi et par groupe.

3) Analyses transversales aux différents temps :

Plusieurs analyses bivariées puis multivariées (régressions linéaires multiples) ont été réalisées pour étudier :

- Les facteurs associés à la fatigue mesurée **juste avant le début des traitements adjuvants** (suivi 1 : quelques jours avant le début de la radiothérapie ou le jour de la première cure de chimiothérapie)
- Les facteurs associés à la fatigue mesurée **dans les derniers jours de la radiothérapie** pour le groupe « sans chimiothérapie » (suivi 2)
- Les facteurs associés à la fatigue mesurée **le jour de la dernière cure de chimiothérapie** (suivi 4)
- Les facteurs associés à la fatigue mesurée **1 an après la chirurgie**

Les traits de personnalité (optimisme et anxiété-trait), les caractéristiques sociodémographiques et médicales, ainsi que les facteurs mesurés au moment de l'analyse tels que la pratique d'une activité physique, la présence d'une aide ménagère et les scores des questionnaires de QdV et d'anxiété-état ont été étudiés comme de potentiels facteurs associés à la fatigue.

5) Représentation graphique des facteurs retrouvés significativement associés à la fatigue à chaque temps de mesure.

Analyse 2 : Analyse de la fatigue selon le protocole de chimiothérapie (groupe « FEC 100 » vs. groupe « Taxotère® ») réalisée à partir des données des patientes du groupe « chimiothérapie ».

Une description et comparaison des scores des questionnaires à chaque suivi et par protocole de chimiothérapie administré a été réalisée.

1) Evolution de la fatigue selon le protocole : Le modèle établi pour étudier l'effet du protocole de chimiothérapie sur l'évolution de la fatigue a également été construit selon un modèle mixte d'analyse de variance pour mesures répétées afin de tester un effet « protocole » et un effet « temps » ainsi que l'interaction.

2) Description et comparaison des scores des questionnaires à chaque suivi et par groupe de protocole.

3) Analyses transversales : Pour étudier s'il existe un effet du protocole de chimiothérapie, 2 analyses transversales des facteurs associés à la fatigue ont été réalisées :

- au suivi 3 (jour de la 4^{ème} cure) : les patientes ont alors toutes reçu le même traitement : 3 cures de FEC 100,
- et au suivi 4 (jour de la 6^{ème} et dernière cure) : les patientes ont toutes reçu 3 cures de FEC 100, certaines ont continué un protocole à base d'anthracyclines et d'autres patientes ont reçu ensuite 2 cures de Taxotère® et vont recevoir leur dernière cure de Taxotère®.

Les analyses des facteurs associés à la fatigue à chaque temps du traitement ont été faites à partir de régressions linéaires multiples, les variables retrouvées significatives en bivarié ($p < 0,10$) ont été introduites dans l'analyse multivariée. Et le modèle pour étudier l'évolution de la fatigue a été réalisé à l'aide de la procédure PROC MIXED de SAS 9.2. Tous les tests sont bilatéraux au seuil de 5%.

Concernant les données manquantes, aucune stratégie d'imputation n'a été utilisée car le modèle d'analyse est un modèle mixte qui permet d'incorporer les patientes avec des données manquantes.

3. Résultats de l'analyse 1 : Etude de la fatigue selon le groupe de traitement « chimiothérapie » vs. « sans chimiothérapie »

3.1 Description de la population d'étude

Entre Août 2008 et Août 2009, 201 patientes ont été incluses dans l'étude la veille de leur chirurgie et suivies pendant 1 an (Cf. Schéma 1.1). Parmi celles-ci, 125 (62,2%) patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante (groupe « chimiothérapie ») et 76 (37,8%) patientes étaient dans le groupe « sans chimiothérapie ». Une radiothérapie étaient programmée après la chirurgie pour 84,2 % des patientes du groupe « sans chimiothérapie » et après la chimiothérapie pour 92,8% des patientes du groupe

« chimiothérapie ». Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de l'ensemble de l'échantillon et par groupe sont décrites dans le tableau 1.1. L'âge médian de l'échantillon lors de la chirurgie était de 56 ans (35-81 ans). Les patientes du groupe « chimiothérapie » étaient statistiquement plus jeunes que les patientes du groupe « sans chimiothérapie » (respectivement 51 ans vs. 63 ans, $p < 0,0001$). Par conséquent, le groupe « sans chimiothérapie » comprenaient des femmes plus souvent veuves (14,5% vs. 1,6%, $p = 0,0004$), retraitées (50% vs. 20,8%, $p < 0,0001$) et ménopausées (82,9% vs. 52,8%, $p < 0,0001$). Concernant les données médicales, les 2 groupes différaient selon le type de chirurgie, avec la pratique d'une mastectomie totale et d'un curage axillaire plus importante chez les patientes du groupe « chimiothérapie » (mastectomie : 31,2% vs. 11,8% et curage : 46,4% vs. 13,2%, $p < 0,0001$). Cinquante et un pour cent des patientes avaient un cancer du sein invasif de stade I (dont 82,9% des patientes du groupe « sans chimiothérapie » vs. 32% du groupe « chimiothérapie », $p < 0,0001$). Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 69,6% des tumeurs et 11,9% des tumeurs ($n=24$) surexprimaient la protéine HER2.

3.2 Taux de réponse aux questionnaires

Le tableau 1.2 représente à chaque suivi, le nombre de patientes ayant répondu au questionnaire de la fatigue (MFI-20) et plus particulièrement, les patientes chez lesquelles le score total du MFI-20 a pu être calculé. Pour le groupe « chimiothérapie », le taux de réponse au MFI-20 est supérieur à 88% lorsque le questionnaire est remis directement à la patiente (suivi 1 à 4) et diminue très faiblement aux suivis 5, 6 et 7. Concernant le groupe « sans chimiothérapie », les questionnaires étaient envoyés au domicile de la patiente par voie postale lorsqu'ils devaient être complétés. Malgré une transmission indirecte des instruments, le taux de réponse reste supérieur à 80% pour tous les suivis. En effet, à un an (suivi 7), 86% des patientes ont complété le questionnaire MFI-20 dont 89,5% des patientes du groupe « sans chimiothérapie » et 84% des patientes du groupe « chimiothérapie ».

3.3 Scores à l'inclusion selon le groupe (Tableau 1.3)

A l'inclusion, les patientes du groupe « sans chimiothérapie » présentent un score de fatigue générale/physique du MFI-20 plus élevé (32,2 [ET=23,9] vs. 24,0 [ET=21,7] ; $p=0,01$), un score du domaine « bien-être physique » du QLQ-C30 plus faible (87,4 [ET=15,0] vs. 92,7 [ET=12,8] ; $p=0,002$) et un score du domaine de « Santé Globale et de QdV » du QLQ-C30 plus faible (68,0 [ET=19,6] vs. 76,0 [ET=17,4] ; $p=0,005$). Les patientes du groupe « sans chimiothérapie » présentent également un score plus élevés pour les domaines « perturbations du sommeil » (51,8 [ET=34,5] vs. 40,9 [ET=34,5] ; $p=0,03$), et « dyspnée » (19,2 [ET=27,2] vs. 11,3 [ET=19,4] ; $p=0,04$) du QLQ-C30. Les groupes sont comparables sur les autres domaines explorés du QLQ-C30 (bien-être social et émotionnel, activités quotidiennes, fonctions cognitives, fatigue, douleur, nausée/vomissement, perte d'appétit, diarrhée, constipation et difficultés financières), ainsi que sur leur niveau d'optimisme et sur leur niveau d'anxiété-trait. La comparaison des

scores entre les groupes ajustée sur l'âge retrouve les mêmes résultats sauf pour le « bien-être physique » du QLQ-C30 où la différence n'est plus significative ($p=0,77$) ainsi que pour l'item « dyspnée » ($p=0,56$). Cependant, l'anxiété-trait ressort significativement plus importante chez les patientes du groupe « sans chimiothérapie » (36,5 [ET=13,7] vs. 32,8 [ET=14,5] ; $p=0,04$) lorsque un ajustement sur l'âge est fait.

3.4 Comparaisons des scores à chaque suivi selon le groupe ajustées sur l'âge

Le tableau 1.4 représente les différences de scores du questionnaire sur la fatigue (MFI-20) significatives pour chaque suivi et par groupe.

Au suivi 1 (avant le début des traitements adjuvants), aucune différence de scores entre les groupes n'est retrouvée sauf pour le symptôme « diarrhée » mesuré à l'aide du QLQ-C30 dont le score est environ 2 fois plus important chez les patientes du groupe « sans chimiothérapie » (6,5 [ET=17,6] vs. 2,9 [ET=9,1] ; $p=0,02$).

Au suivi 2, suivi réalisé dans la dernière semaine de la radiothérapie pour 84,2% des patientes du groupe « sans chimiothérapie », des douleurs plus importantes sont observées chez ces patientes ($p=0,02$), 3 des 4 dimensions du MFI-20 ainsi que le score total du MFI-20 sont plus élevés, l'anxiété-état est également plus importante pour ce groupe (38,2 [ET=23,4] vs. 29,6 [ET=22,2] ; $p=0,003$) et le domaine « bien-être émotionnel » montre un score plus faible ($p=0,001$). Pour les patientes du groupe « chimiothérapie », ce temps de mesure correspond au jour de la 2^{ème} cure et une perte d'appétit ainsi qu'une constipation plus importantes sont observées ($p=0,006$ et $p=0,01$, respectivement).

Au suivi 3, soit le jour de la 4^{ème} cure, les patientes traitées par chimiothérapie présentent un score pour les symptômes « nausées/vomissements » ($p=0,0006$), « perte d'appétit » ($p=0,0005$) et « diarrhée » ($p=0,02$) plus élevé que les patientes du groupe « sans chimiothérapie ». Leur « bien-être social » est également légèrement plus faible (77,3 [ET=25,3] vs. 83,8 [ET=25,3] ; $p=0,04$).

Au moment de la dernière cure (suivi 4), les patientes terminant leur chimiothérapie montrent des scores plus faibles pour 3 domaines fonctionnels du QLQ-C30 (« bien-être physique », $p=0,0003$; « activités quotidiennes », $p=0,004$ et « bien-être social », $p=0,0007$), un score plus faible pour le domaine « santé perçue et QdV » ($p=0,03$) et des scores plus élevés pour 2 domaines (« fatigue » et « nausée et vomissement », $p=0,004$ et $p=0,02$ respectivement) et 2 items de symptômes du QLQ-C30 et (« dyspnée » et « perte d'appétit », $p=0,002$ et $p<0,0001$ respectivement). Ces patientes présentent également un score total du MFI-20 plus élevé ($p=0,02$).

Au suivi 5, les mêmes symptômes déjà présents au suivi 4 persistent encore significativement chez les patientes traitées par chimiothérapie par rapport au groupe « sans chimiothérapie ». Et les 3 domaines fonctionnels du QLQ-C30 (« bien-être physique », « activités quotidiennes » et « bien-être social ») présentent toujours des scores plus faibles pour ces patientes. Le score du domaine « réduction d'activité » du MFI-20 est également plus élevé chez ces patientes (39,0 [ET=26,5] vs 30,0 [ET=20,5] ; $p=0,03$).

Néanmoins, le groupe « sans chimiothérapie » a un « bien-être émotionnel » statistiquement plus faible que le groupe « chimiothérapie » (66,4 [ET=27,8] vs 72,2 [ET=25,2]; $p=0,03$).

Les mesures réalisées au suivi 6 montrent 2 différences de scores : le score du domaine « bien-être émotionnel » est statistiquement plus faible pour le groupe « sans chimiothérapie » (66,0 [ET=27,9] vs 75,0 [ET=24,0]; $p=0,0007$) et les patientes de ce groupe présentent une anxiété-état, 8 mois après leur opération, statistiquement plus élevée (34,2 [ET=23,8] vs 29,8 [ET=23,6]; $p=0,01$). Pour 92,8% des patientes du groupe « chimiothérapie », ce suivi correspond à leur dernière semaine de radiothérapie. On remarque donc que la radiothérapie a très peu d'effet sur la fatigue, la QdV et l'anxiété lorsque celle-ci est programmée après une chimiothérapie.

Un an après la chirurgie (suivi 7), le groupe « sans chimiothérapie » présente une moins bonne QdV ($p=0,001$) et un « bien-être émotionnel » ($p=0,002$) plus faible que le groupe « chimiothérapie ». Une réduction plus importante des motivations est également observée chez ces patientes ($p=0,008$) ainsi qu'un score total du MFI-20 plus élevé ($p=0,04$). Et ce groupe présente une anxiété-état plus élevée (33,2 [ET=21,9] vs 26,1 [ET=21,4]; $p=0,0008$).

3.5 Evolution de la fatigue

Sur le graphique 1.1, on observe pour le groupe « chimiothérapie », une augmentation progressive de la fatigue jusqu'au suivi 4 (jour de la dernière cure de la chimiothérapie), le score total du MFI-20 passant de 23,46 [ET=18,94] à 42,53 [ET=24,01] ($p<0,0001$), puis cette fatigue diminue progressivement malgré la réalisation d'une radiothérapie pour 92,8% de ces patientes pour atteindre à 1 an un niveau de fatigue proche de celui à l'inclusion (score=27,74 [ET=21,85]).

Concernant le groupe « sans chimiothérapie », le score total du MFI-20 augmente jusqu'au suivi 2 (mesure réalisée dans les derniers jours de la radiothérapie pour 84,2% des patientes de ce groupe) passant de 28,15 [ET=19,87] à 40,21 [ET=23,98] ($p<0,0001$) pour diminuer ensuite de quelques points et se stabiliser.

L'effet du traitement sur la fatigue est donc différente selon le temps de mesure, en effet l'interaction groupe-temps est significatif ($F_{(1,1241)}=4,96$; $p=0,02$). Les scores de fatigue diffèrent significativement entre les 2 groupes avec un score plus élevé pour le groupe « chimiothérapie » au suivi 4 (42,53 [ET=24,01] vs. 34,44 [ET=21,69] ; $p=0,02$) et un score plus élevé pour le groupe « sans chimiothérapie » au suivi 7 (33,37 [ET=19,05] vs. 27,74 [ET=21,85] ; $p=0,04$). Un effet temps est observé ($F_{(1,1241)}=10,54$; $p=0,0009$), néanmoins, aucun effet groupe n'est retrouvé ($F=1,03$; $p=0,27$).

3.6 Analyses transversales

3.6.1 Les facteurs associés à la fatigue avant le début des traitements adjuvants (Tableau 1.5).

Cette analyse est réalisée à partir du suivi 1 (T1). La mesure à T1 a été faite quelques jours avant le début de la radiothérapie ou le jour de la première cure de chimiothérapie.

Les facteurs associés significativement à la fatigue à T1 en bivarié sont représentés dans le tableau 1.5.

L'âge, le statut matrimonial, le nombre d'enfant à charge, la profession, la présence d'une aide ménagère à la maison et les variables médicales telles que le type de chirurgie mammaire, la pratique d'une chirurgie axillaire, le(s) traitement(s) adjuvant(s) planifié(s), ne sont pas significativement associés à la fatigue mesurée avant le début des traitements adjuvants.

L'analyse multivariée nous permet de déterminer les facteurs associés à la fatigue avant le début des traitements adjuvant en ajustant sur les variables explicatives de cette fatigue retrouvées en bivarié ($p < 0,10$). Le stade de la maladie est intégré dans cette analyse car son p est égal à 0,09.

Cette fatigue est principalement associée à la présence d'une mauvaise QdV ($p < 0,0001$), à un faible domaine « des activités quotidiennes » ($p = 0,0009$) et à de mauvaises fonctions cognitives ($p < 0,0001$). Ces 3 facteurs permettent d'expliquer 52% de la variance de cette fatigue. Les douleurs, l'insomnie, un bien-être physique diminué, l'anxiété-trait et un stade élevé de la maladie sont significativement associés à la fatigue ($p < 0,05$) mais leurs implications sont faibles.

3.6.2 Les facteurs associés à la fatigue mesurée à la fin de la radiothérapie pour le groupe « sans chimiothérapie » (à T2) (Tableau 1.6).

Les facteurs associés significativement à la fatigue à T2 en bivarié sont représentés dans le tableau 1.6.

Le stade de la maladie, le type de chirurgie mammaire, la pratique d'une chirurgie axillaire, le nombre de séance de radiothérapie, la distance entre le domicile de la patiente et le lieu de traitement, le nombre d'enfant à charge, la profession, le statut matrimonial, l'âge, et la présence d'une aide ménagère à la maison pendant le traitement ne sont pas significativement associés à cette fatigue.

Les résultats de l'analyse multivariée indique que la fatigue mesurée à la fin de la radiothérapie est significativement associée à 3 variables: une mauvaise QdV ($p < 0,0001$), une forte réduction des activités quotidiennes ($p < 0,0001$) et une forte anxiété-état ($p = 0,0006$). Ces 3 facteurs permettent d'expliquer 77% de la variance de la fatigue ressentie à la fin d'une radiothérapie.

3.6.3 Les facteurs associés à la fatigue mesurée le jour de la dernière cure de chimiothérapie (T4) (Tableau 1.7).

Les résultats de l'analyse bivariée des facteurs associés significativement à la fatigue mesurée le jour de la dernière cure de chimiothérapie sont représentés dans le tableau 1.7.

Concernant les variables médicales, une association significative est retrouvée entre un stade élevé de la maladie et une forte fatigue ($p = 0,05$). Les autres variables médicales et socio-démographiques telles que le type de chirurgie mammaire, la pratique d'une chirurgie axillaire, le protocole de chimiothérapie, la distance entre le domicile de la patiente et le lieu de traitement, le nombre d'enfant à charge, la profession, le statut matrimonial, et la présence d'une aide ménagère à la maison pendant le traitement ne

sont pas significativement associés à cette fatigue. La variable « âge » est intégrée dans le modèle multivarié car son p est égal à 0,09.

Les résultats de l'analyse multivariée indique que la fatigue mesurée le jour de la dernière cure de chimiothérapie est significativement associée à une mauvaise QdV ($p < 0,0001$), à un faible bien-être physique ($p < 0,0001$), à de faibles fonctions cognitives (problème de concentration et de mémoire) ($p = 0,002$), à la présence de fortes douleurs ($p < 0,0001$) et au fait que la patiente ne pratiquait pas d'activité physique pendant le traitement ($p = 0,03$). Ces 5 facteurs expliquent 74% de la variance de la fatigue.

3.6.4 Les déterminants de la fatigue 1 an après la chirurgie (T7)

Les déterminants de la fatigue 1 an après la chirurgie pour l'ensemble de l'échantillon (Tableau 1.8).

L'analyse bivariée des facteurs significativement associés à la fatigue mesurée 1 an après la chirurgie mammaire (T7) est représentée dans le tableau 1.8.

Le stade de la maladie, le type de chirurgie mammaire, la pratique d'une chirurgie axillaire, le nombre d'enfant à charge, la profession, le statut matrimonial, l'âge, et la présence d'une aide ménagère à la maison ne sont pas significativement associés à cette fatigue.

Néanmoins, les patientes du groupe « sans chimiothérapie » présentent une fatigue un peu plus importante un an après la chirurgie ($p = 0,08$) (cf. graphique 1.1).

Les résultats de l'analyse multivariée indiquent que la fatigue présente chez les patientes un an après la chirurgie et cela quelque soient les traitements adjuvants reçus, est significativement associée à une mauvaise QdV à un an ($p < 0,0001$), à de faibles fonctions cognitives (problème de concentration et de mémoire) ($p < 0,0001$), à un faible bien-être physique ($p < 0,0001$) et une forte anxiété-état ($p = 0,001$). Ces 4 facteurs permettent d'expliquer 80% de la variance de la fatigue mesurée un an après la chirurgie.

Les déterminants de la fatigue 1 an après la chirurgie pour le groupe « sans chimiothérapie » (Tableau 1.9).

L'analyse bivariée des déterminants de la fatigue à un an des patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie après leur chirurgie a montré que cette fatigue n'est significativement associée à aucune des variables médicales et sociodémographiques suivantes : stade de la maladie, type de chirurgie mammaire, pratique d'un curage axillaire, nombre de séances de radiothérapie, côté du sein traité, dosimétrie, distance entre le domicile de la patiente et l'hôpital où a lieu le traitement, type d'hormonothérapie, nombre d'enfants à charge, profession, statut matrimonial, âge de la patiente, et présence ou non d'une aide ménagère à la maison. Les facteurs associés significativement à la fatigue à T7 en bivarié pour ce groupe sont représentés dans le tableau 1.9.

Les résultats de l'analyse multivariée indiquent que cette fatigue est principalement expliquée par une mauvaise QdV de la patiente à un an ($p < 0,0001$), par son anxiété-état ($p = 0,0001$), par des scores faibles de fonction cognitive ($p = 0,002$) et par une méforme physique ($p < 0,0001$). Les traits de personnalité de la

patiente sont également significativement associés à cette fatigue, en effet un faible optimisme ($p=0,003$) et une forte anxiété-trait ($p=0,0004$) sont associés à une forte fatigue.

Les déterminants de la fatigue 1 an après la chirurgie pour le groupe « chimiothérapie » (Tableau 1.10).

D'après les résultats de l'analyse bivariée (Tableau 1.10), le type de chirurgie mammaire, la réalisation d'un curage axillaire, le type de protocole de chimiothérapie, la distance entre le domicile de la patiente et l'hôpital où a eu lieu la chimiothérapie, la réalisation d'une radiothérapie après la chimiothérapie, le nombre d'enfants à charge, la profession de la patiente, son niveau de scolarité, le statut matrimonial, l'âge, et la présence d'une aide ménagère ne sont pas significativement associés à la fatigue présente un an après l'opération.

Une mauvaise QdV ($p<0,0001$), ainsi que des scores faibles de fonctions physique ($p<0,0001$) et cognitive ($p<0,0001$) expliquent 80% de la variance de la fatigue présente un an après leur chirurgie chez les patientes traitées par chimiothérapie. Aucun des traits de personnalité de la patiente ne jouent un rôle dans l'expression de la fatigue mesurée un an après la chirurgie.

3.7 Représentation graphique des facteurs associés à la fatigue à chaque temps de mesure

Lors des différentes analyses transversales, la pratique d'une activité physique est trouvée comme significativement associée à une moindre fatigue, principalement dans les analyses bivariées mais également lors de l'analyse multivariée des facteurs associés à la fatigue ressentie à la fin de la chimiothérapie. Nous observons les mêmes résultats concernant les traits de personnalité de la patiente (soit un haut niveau d'optimisme et un faible niveau d'anxiété-trait). Ces facteurs restent significatifs lors de l'analyse multivariée de la fatigue à 1 an chez les patientes du groupe « sans chimiothérapie ». Nous avons représenté l'évolution de la fatigue selon la présence ou non de ces facteurs.

Les graphiques 1.2 et 1.3 représentent l'évolution de la fatigue en fonction de la pratique ou non d'une activité physique pendant les traitements chez les patientes du groupe « chimiothérapie » (graphique 1.2) et chez les patientes du groupe « sans chimiothérapie » (graphique 1.3).

Quelque soient les traitements administrés, la fatigue évolue différemment selon la pratique ou non d'une activité physique (effet $\text{activité physique} : F_{(1,56)}=7,83 ; p=0,007$ pour le groupe « chimiothérapie » et effet $\text{activité physique} : F_{(1,35)}=10,11 ; p=0,0031$ pour le groupe « sans chimiothérapie »). Les patientes pratiquant une activité physique ont une fatigue stable au cours du temps contrairement aux patientes sédentaires qui présentent une augmentation progressive de leur fatigue pendant les traitements (c'est-à-dire jusqu'à la fin de la chimiothérapie ou jusqu'à la fin de la radiothérapie pour les patientes du groupe « sans chimiothérapie »). L'activité physique semble donc avoir un effet protecteur concernant la fatigue. De plus, cet effet paraît être plus important pour les patientes traitées par chimiothérapie, l'écart entre les 2 courbes étant plus grand pour ces dernières.

La médiane a été utilisée pour dichotomiser le score du questionnaire d'optimisme LOT (médiane=60) et le score du questionnaire d'anxiété-trait STAI Y-B (médiane=33). Des scores supérieurs à la médiane définissent un haut niveau d'anxiété et un haut niveau d'optimisme. Pour comparer les valeurs seuils utilisées à celles retrouvées dans la population générale, nous nous référons à une étude de Bieling et al. qui a montré une valeur de score pour le STAI Y-B en population saine similaire à la médiane du score dans notre échantillon ($33,39 \pm 6,32$) (19). Cependant, à notre connaissance, aucune étude dans la littérature ne donne de valeur seuil du score du questionnaire d'optimisme LOT dans la population générale.

Les graphiques 1.4 et 1.5 représentent l'évolution de la fatigue selon le niveau d'optimisme et les graphiques 1.6 et 1.7 représentent l'évolution du score de fatigue selon le niveau d'anxiété-trait chez les patientes du groupe « chimiothérapie » (graphiques 1.4 et 1.6) et chez les patientes du groupe « sans chimiothérapie » (graphiques 1.5 et 1.7).

Pour le groupe « chimiothérapie », on observe une fatigue plus élevée tout au long du suivi chez les patientes peu optimistes (score LOT <60) avec un effet significatif de l'optimisme ($F(1,121)=6,62$; $p=0,01$) et chez les patientes anxieuses (score STAI Y-B ≥ 33) avec un effet de l'anxiété-trait également significatif ($F(1,121)=18,56$; $p<0,0001$) (Graphiques 1.4 et 1.6). Cette fatigue est différente selon le temps de mesure avec une augmentation de la fatigue jusqu'au 4^{ème} temps de mesure, suivi d'une diminution de cette fatigue et cela quel que soit le niveau d'optimisme et d'anxiété (effet temps : $F(1,775)=17,39$; $p<0,0001$ et $F(1,775)=16,95$; $p<0,0001$ respectivement).

Pour le groupe « sans chimiothérapie », nous observons les mêmes résultats, c'est à dire une fatigue plus élevée tout au long du suivi chez les patientes peu optimistes (score LOT <60) avec un effet significatif de l'optimisme ($F(1,74)=6,95$; $p=0,01$) et chez les patientes anxieuses (score STAI Y-B ≥ 33) (un effet anxiété-trait : $F(1,74)=5,25$; $p=0,02$). Cependant, le niveau de fatigue ne varie pas statistiquement en fonction du temps et cela quel que soit le niveau d'optimisme et d'anxiété (effet temps : $F=0,52$; $p=0,47$ et $F=0,62$; $p=0,43$ respectivement).

On remarque également sur ces 4 graphiques que l'écart entre les 2 courbes est plus important pour les patientes du groupe « sans chimiothérapie ».

4. Résultats de l'Analyse 2 : Analyse de la fatigue selon le protocole de chimiothérapie « FEC 100 » vs. « Taxotère® »

4.1 Description du groupe « chimiothérapie » selon le protocole de chimiothérapie

Parmi les 125 patientes traitées par chimiothérapie adjuvante, 25,6% d'entre elles ont reçu le protocole « FEC 100 » ($n=32$), et 47,2% ont reçu le protocole à base de « Taxotère® » ($n=59$), les patientes restantes ont reçu des protocoles différents ou les données concernant leur traitement étaient manquantes lors de l'analyse. Le tableau 2.1 montre les caractéristiques sociodémographiques et médicales des patientes selon

les 2 protocoles de chimiothérapie étudiés. Les 2 groupes sont comparables sur les données socio-démographiques étudiées (âge, statut matrimonial, nombre d'enfants, % de patientes en activité professionnelle avant le traitement, % de patientes ayant arrêté leur activité professionnelle pendant le traitement, statut hormonal et prise antérieure de traitement hormonal substitutif). Concernant les données médicales, la réalisation ou non d'une chirurgie axillaire, le stade de la maladie et la présence de métastases ganglionnaires sont différentes selon le protocole. En effet, les patientes ayant reçu 6 cures de FEC 100 ont eu plus souvent la technique du ganglion sentinelle que les patientes ayant reçu du Taxotère® (p=0,0011). Et 68,6% d'entre elles avaient une tumeur de stade I contre 8,5% des patientes du groupe « Taxotère® » (p<0,0001).

4.2 Comparaisons des scores à chaque suivi selon le groupe (Graphique 2.1)

Le Graphique 2.1 représente les scores significativement différents entre les groupes. Cette étude a été faite à chaque suivi. Seuls les domaines des symptômes « nausée/vomissement » et « douleur » du QLQ-C30 sont différents selon le protocole de chimiothérapie et cela pour le suivi 4, soit le jour de la dernière cure de chimiothérapie. En effet, le jour de la 6^{ème} cure, les patientes traitées par 6 cures de FEC 100 présentent beaucoup plus de nausées/vomissements que les patientes ayant reçu 3 cures de FEC 100 suivies de 3 cures de Taxotère® (moy= 17,19 [ET=22,59] vs 4,46 [ET=12,5] ; p=0,0002) alors que les patientes du groupe « Taxotère® » déclarent ressentir beaucoup plus de douleurs (moy= 27,67 [ET=27,39] vs 6,25 [ET=11,78] ; p<0,0001). Au suivi 5, soit environ 1 mois après la fin de la chimiothérapie ou au début de la radiothérapie, la douleur est toujours plus importante dans le groupe « Taxotère® » (moy= 27,68 [ET=27,30] vs 13,36 [ET=19,80]; p=0,01). Aucune autre différence entre les scores calculés (MFI-20, domaines fonctionnels et autres domaines de symptômes du QLQ-C30, LOT et STAI) n'est retrouvée.

Les résultats de la comparaison des scores des questionnaires à chaque suivi montrent donc que les 2 domaines qui présentent des différences significatives selon le protocole de chimiothérapie sont les domaines de symptômes « **nausée et vomissement** » et « **douleur** ». Nous avons choisi de représenter graphiquement l'évolution dans le temps de ces 2 domaines.

Evolution du domaine « nausée/ vomissement » du QLQ-C30 selon le protocole (Graphique 2.2) :

L'augmentation du score du domaine « nausée /vomissement » est identique entre les groupes jusqu'à la 4^{ème} cure (suivi 3), moment à partir duquel les patientes du groupe « Taxotère® » ont changé de molécule en arrêtant le FEC 100 et en débutant l'administration du Taxotère®. En effet, au suivi 4, on observe une différence de scores de plus de 10 points entre les 2 groupes avec une chute des nausées/vomissements pour les patientes traitées par Taxotère®. Néanmoins, ni effet du protocole, effet temps ou interaction protocole-temps n'est retrouvé.

Evolution du domaine « douleur » du QLQ-C30 selon le protocole (Graphique 2.3)

Le score du domaine « douleur » est statistiquement plus élevé pour les patientes traitées par Taxotère® et cela à partir de l'administration de celui-ci (suivi 3). En effet, le jour de la dernière cure de chimiothérapie, les patientes traitées par Taxotère® expriment beaucoup plus de douleurs que les patientes traitées uniquement par anthracyclines. Néanmoins, l'effet protocole est non significatif ($F=3,26$, $p=0,07$). Mais ce résultat non significatif est probablement dû à la faible taille de l'échantillon. On observe toutefois un effet temps ($F_{(1,581)}=9,02$; $p=0,003$).

4.3 Evolution de la fatigue (représentée par le score total du MFI-20) selon le protocole

Le Graphique 2.4 représente l'évolution de la fatigue selon le protocole de chimiothérapie. On remarque que cette évolution ne diffère pas selon le protocole (effet protocole : $F=0,15$; $p=0,70$). Cette fatigue varie en fonction du temps avec une augmentation progressive jusqu'à la fin de la chimiothérapie (suivi 4) suivie d'une diminution (effet temps : $F_{(1,578)}=11,34$; $p=0,0008$). La radiothérapie reçue après la chimiothérapie (mesurée à l'aide des suivis 5 et 6) a donc très peu d'effet sur la fatigue.

4.4 Analyses transversales

Facteurs associés à la fatigue le jour du changement de protocole pour les patientes du groupe « Taxotère® » : suivi 3, le jour de la 4^{ème} cure (Tableau 2.)

Le suivi 3 (T3) correspond au jour de la 4^{ème} cure de chimiothérapie, à ce temps de mesure toutes les patientes ont reçu 3 cures de chimiothérapie à base d'anthracyclines et 47,2% d'entre elles vont commencer un protocole à base de taxane (Taxotère®) pour leurs 3 dernières cures.

Les résultats de l'analyse bivariée des facteurs significativement associés à la fatigue à T3 sont représentés dans le tableau 2.2. Celle-ci montre qu'aucune des variables médicales (stade de la maladie, type de chirurgie mammaire, pratique d'un curage axillaire) et socio-démographiques (distance entre le domicile de la patiente et l'hôpital où a eu lieu la chimiothérapie, nombre d'enfant à charge, profession, statut matrimonial, âge, présence d'une aide ménagère pendant la chimiothérapie) est significativement associée à la fatigue.

Analyse transversale multivariée à T3 (jour de la 4^{ème} cure) :

L'analyse multivariée (Tableau 1.11) montre que la fatigue des patientes à T3 est principalement expliquée par une mauvaise QdV de la patiente ($p<0,0001$), par son faible bien-être physique ($p<0,0001$) et par des difficultés des fonctions cognitives ($p=0,0004$).

Analyse transversale multivariée à T4 (jour de la 6^{ème} cure) :

De même, les résultats de l'analyse multivariée à T4 (Tableau 1.7) indiquent que la fatigue mesurée le jour de la dernière cure de chimiothérapie (T4) est significativement associée à une mauvaise QdV ($p<0,0001$), à un faible bien-être physique ($p<0,0001$) et à de faibles fonctions cognitives (problème de concentration et

de mémoire) ($p=0,002$) mais également à la présence de **fortes douleurs** à T4 ($p=0,0001$) et au fait que la patiente ne pratiquait pas d'activité physique pendant le traitement ($p=0,03$).

5. Conclusion

Les résultats intermédiaires de l'étude FATSEIN nous a permis d'obtenir des informations concernant l'évolution de la fatigue chez des patientes opérées d'un cancer du sein invasif au cours de leur(s) traitement(s) adjuvant(s). En effet, nous avons pu confirmer notre hypothèse selon laquelle l'évolution de la fatigue après une chirurgie mammaire est différente selon le type de traitement(s) adjuvant(s). Mais malheureusement, nous n'avons pas pu confirmer l'hypothèse selon laquelle les patientes recevant une chimiothérapie adjuvante présenteraient une fatigue plus importante pendant et après leur traitement que les patientes ne recevant pas de chimiothérapie. Ce manque de résultat significatif peut être argumenté par plusieurs hypothèses détaillées au chapitre 5 (Discussion des résultats : 3.5.2 *Forces et faiblesses de l'étude*), comme par exemple une puissance insuffisante du fait du nombre de sujets nécessaires non atteint. De plus, nous avons remarqué que la réalisation d'une radiothérapie après la chimiothérapie a peu d'effet sur la fatigue des patientes.

Les résultats des analyses transversales nous indiquent qu'une forte fatigue est toujours associée à une mauvaise QdV et cela quelque soient le moment du parcours thérapeutique (avant, pendant et après les traitements adjuvants) et le(s) traitement(s) reçu(s). En effet, une faible QdV explique 41% à 73% de la variance de la fatigue selon le moment de la mesure.

La fatigue présente chez les patientes avant de débiter leur(s) traitement(s) adjuvant(s) (radiothérapie ou chimiothérapie) est fortement associée à une réduction des activités quotidiennes des patientes induite par la réalisation au préalable d'une chirurgie mammaire.

La fatigue des patientes ne recevant pas de chimiothérapie adjuvante et traitées par radiothérapie après la chirurgie a été mesurée à la fin de la radiothérapie et un an après la chirurgie. La fatigue à la fin des rayons est associée à une mauvaise QdV, une forte réduction des activités quotidiennes et à une grande anxiété-état. La fatigue à un an est associée à une grande anxiété-état des patientes mais également aux traits de personnalité de la patiente (optimisme et anxiété-trait).

Concernant les patientes traitées par chimiothérapie, les facteurs psychologiques (traits de personnalité et anxiété-état) n'apparaissent pas dans l'explication de leur fatigue mesurée à la fin de la chimiothérapie et un an après la chirurgie. La fatigue présente à la fin de la chimiothérapie est associée à une mauvaise QdV, à un bien-être physique faible, à de mauvaises fonctions cognitives et par la présence de fortes douleurs. La pratique d'une activité physique a également été retrouvée comme facteur protecteur d'une forte fatigue présente à la fin des cures. A un an, les mêmes facteurs exceptées les douleurs expliquent toujours la fatigue de ces patientes et l'activité physique n'apparaît plus comme facteur protecteur.

Les premiers résultats de l'analyse de l'effet du protocole de chimiothérapie sur la fatigue indique que l'évolution de cette dernière n'est pas significativement différente selon les 2 protocoles étudiés (protocole « FEC 100 » versus protocole « Taxotère[®] »). Néanmoins la douleur, fréquente chez les patientes traitées par taxanes, est associée à la fatigue présente à la fin de la chimiothérapie alors que ce symptôme n'apparaît pas dans l'expression de la fatigue mesurée en milieu de chimiothérapie (lorsque toutes les patientes étaient traitées par anthracyclines). On peut donc supposer qu'une chimiothérapie à base de taxanes entraînerait une plus grande fatigue.

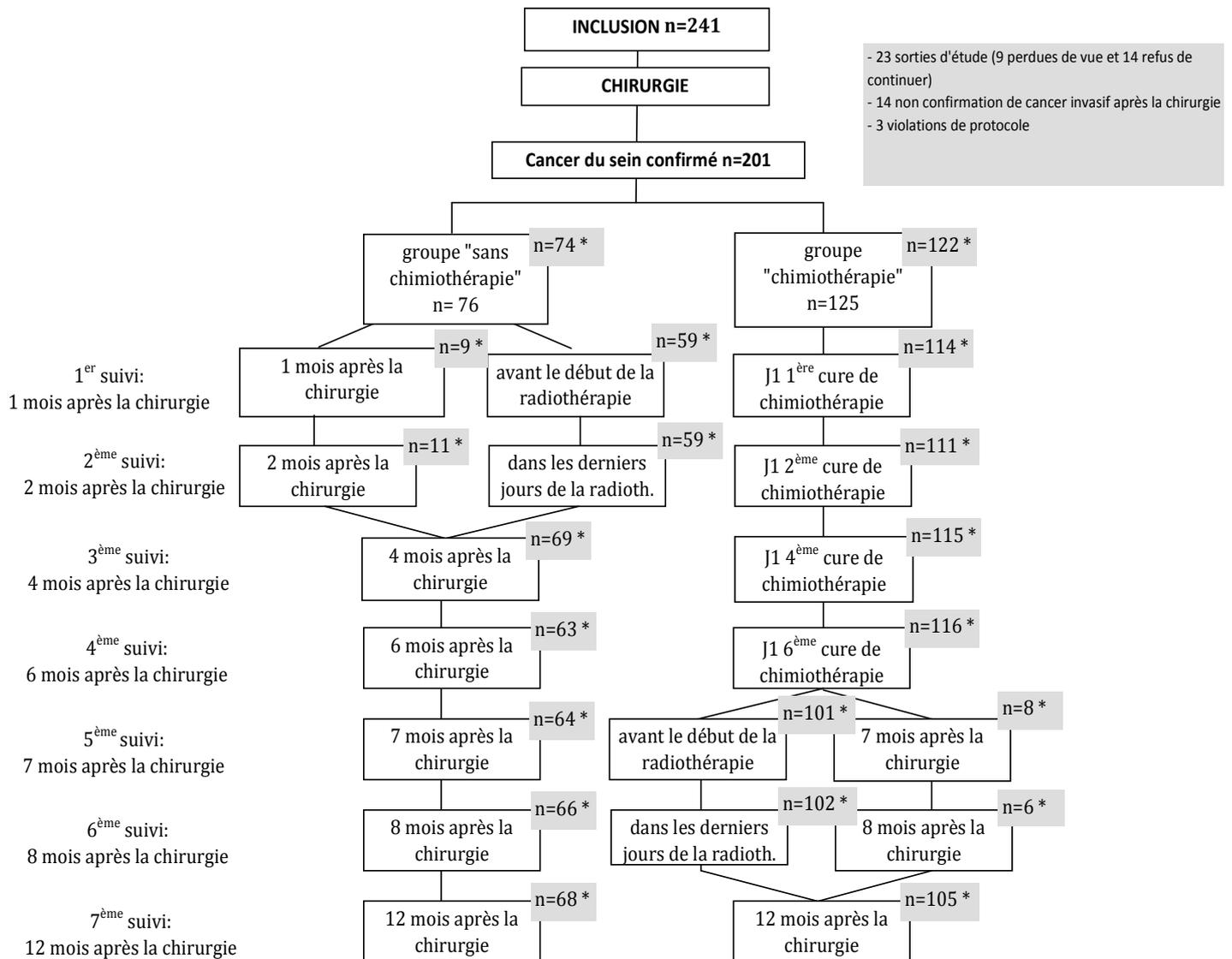
Références

1. Namer M, Gligorov J, Luporsi E and Serin D. Cancer du sein: Recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence. *Oncologie* 2005; 7: 342-79.
2. Irvine D, Vincent L, Bubela N et al. A critical appraisal of the research literature investigating fatigue in the individual with cancer. *Cancer Nurs*, 1991; 14:188-99.
3. Broeckel JA, Jacobsen PB, Balducci L, Horton J, Lyman GH. Quality of life after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000, 62(2):141-50
4. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000, 18(4):743-53.
5. Berger Am and Walker Sn. An explanatory model of fatigue in women receiving adjuvant breast cancer chemotherapy. *Nursing Research* 2001; 50: 42-52.
6. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-13.
7. Rotonda C, Guillemin F, Bonnetain F, Conroy T. Factors correlated with fatigue in breast cancer patients before, during and after adjuvant chemotherapy: the FATSEIN study. *Contemp Clin Trials* 2011, 32 (2):244-49.
8. Gentile S, Delaroziere JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL. Validation of the French 'multidimensional fatigue inventory' (MFI 20). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003; 12: 58-64.
9. 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.
10. Conroy T, Mercier M, Bonnetterre J, et al. French version of FACT-G: validation and comparison with other cancer-specific instruments. *Eur J Cancer* 2004; 40(15):2243-52.

11. Spielberger CD. State-Trait Anxiety Inventory: a comprehensive bibliography. Palo Alto. 1989 CA: Consulting Psychologists Press.
12. Scheier MF, Carver CS. Optimism, coping, and health: assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health Psychol* 1985, 4(3):219-47.
13. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*, 1989. 10(4): 407-15.
14. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 1998. 16(1): 139-44.

ANALYSE 1 : Analyses réalisées selon le groupe de patientes « sans chimiothérapie » versus « chimiothérapie »

Schéma 1.1. Flow Chart



* nombre de questionnaires retournés et complétés

Tableau 1.1 : Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patientes

caractéristiques démographiques	Groupe "sans chimiothérapie" (n=76)	Groupe "chimiothérapie" (n=125)	Total (n=201)	χ^2 *	
Age (année)	Médiane (étendue)	63 (43-81)	51 (35-76)	56 (35-81)	<0,0001
Statut matrimonial (Nb. %)					0,004
	Célibataire	2 (2,6)	8 (6,4)	20 (4,9)	
	Mariée ou en couple	55 (72,4)	102 (81,6)	157 (78,1)	
	Divorcée	5 (6,6)	11 (8,8)	16 (8,0)	
	Veuve	11 (14,5)	2 (1,6)	13 (6,5)	
	donnée manquante	3 (3,9)	2 (1,6)	5 (2,5)	
Nb d'enfants (Nb. %)					0,05
	aucun	5 (6,58)	7 (5,6)	12 (6,0)	
	≤ 2	44 (57,89)	90 (44,8)	134 (66,7)	
	>2	24 (31,58)	28 (22,4)	52 (25,9)	
	donnée manquante	3 (3,95)	0	3 (1,5)	
	Enfant à charge (mineurs)				0,03
	oui	1 (1,5)	14 (11,9)	15 (8,1)	
	non	37 (54,4)	56 (47,5)	93 (50,0)	
	données manquantes	30 (44,1)	48 (40,7)	78 (41,9)	
Niveau d'éducation (Nb. %)					0,28
	n'a pas terminé l'école obligatoire	0	1 (0,8)	1 (0,5)	
	a terminé l'école obligatoire	35 (46,1)	58 (46,4)	93 (46,3)	
	a poursuivi les études jusqu'au bac	8 (10,5)	21 (16,8)	29 (14,4)	
	a réalisé des études supérieures	17 (22,4)	31 (24,8)	48 (23,9)	
	donnée manquante	16 (21,0)	14 (11,2)	30 (14,9)	
Statut professionnel (Nb. %)					<0,0001
	en activité professionnelle	25 (32,9)	86 (68,8)	111 (55,2)	
	sans emploi	7 (9,2)	10 (8,0)	17 (8,5)	
	travail à domicile	2 (2,6)	2 (1,6)	4 (2,0)	
	retraîtée	38 (50,0)	26 (20,8)	64 (31,8)	
	donnée manquante	4 (5,7)	1 (0,8)	5 (2,5)	
Statut hormonal					<0,0001
	non ménopausée	13 (17,1)	59 (47,2)	72 (35,8)	
	ménopausée	63 (82,9)	66 (52,8)	129 (64,2)	
	donnée manquante	0	0	0	
Age de la ménopause (médiane, étendue)		50 (29-58)	50 (39-58)	50 (29-58)	0,92
Présence d'une aide ménagère					0,53
	oui	10 (13,2)	13 (10,4)	23 (11,4)	
	non	60 (78,9)	106 (84,8)	166 (82,6)	
	donnée manquante	6 (7,9)	6 (4,8)	12 (6,0)	
Pratique d'une activité physique					0,62
	oui	39 (51,3)	73 (58,4)	112 (55,7)	
	non	30 (39,5)	42 (33,6)	72 (35,8)	
	donnée manquante	7 (9,2)	10 (8,0)	17 (8,5)	
	Si oui, nb d'heures par mois (moy, ET)	15,41 (10,2)	11,83 (10,1)	13,11 (10,2)	0,08

* Test de χ^2 pour les variables qualitatives, Test de Wilcoxon pour les variables quantitatives

Tableau 1.1 : Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patientes (suite)

Caractéristiques médicales	Groupe "sans chimiothérapie" (n=76)	Groupe "chimiothérapie" (n=125)	Total (n=201)	p *
Type d'opération				0,0039
Tumorectomie	66 (86,8)	86 (68,8)	152 (75,6)	
Mastectomie	9 (11,8)	39 (31,2)	48 (23,9)	
donnée manquante	1 (1,4)	0	1 (0,5)	
Chirurgie axillaire				<0,0001
Curage Axillaire	10 (13,2)	58 (46,4)	68 (33,8)	
Ganglion sentinelle seul	58 (76,3)	35 (28,0)	93 (46,3)	
aucune chirurgie axillaire	1 (1,3)	1 (0,80)	2 (1,0)	
curage axillaire + ganglion sentinelle	7 (9,2)	30 (24,0)	37 (18,4)	
donnée manquante	0	1 (0,80)	1 (0,5)	
Stade de la maladie				<0,0001
I	63 (82,9)	40 (32,0)	103 (51,2)	
II	10 (13,1)	73 (58,40)	83 (41,8)	
III	0	12 (9,60)	12 (6,0)	
donnée manquante	3 (4,0)	0	3 (1,5)	
Métastases ganglionnaires				<0,0001
Non (pN0)	70 (92,1)	64 (51,2)	134 (66,7)	
oui (pN1, pN2, and pN3)	4 (5,3)	61 (48,8)	65 (32,3)	
donnée manquante	2 (2,6)	0	2 (1,0)	
Présence de récepteurs hormonaux				<0,0001
oui	58 (76,3)	82 (65,6)	140 (69,6)	
non	0	26 (23,7)	26 (12,9)	
donnée manquante	18 (23,7)	17 (13,7)	35 (17,4)	
Surexpression d'HER2				0,0015
oui	2 (2,6)	22 (17,6)	24 (11,9)	
non	74 (97,4)	103 (82,2)	177 (88,1)	
donnée manquante	0	0	0	
Traitement(s) adjuvant(s) complémentaire(s)				
aucun	2 (2,6)	0		
hormonothérapie seule	10 (13,2)	7 (5,6)		
radiothérapie seule	8 (10,5)	1 (0,8)		
radiothérapie + hormonothérapie	56 (73,7)	105 (84,0)		
+/- radiothérapie + Herceptin®	/	22 (17,6)		
Protocole de chimiothérapie				
FEC 100 (6 cures de FEC 100)	/	32 (25,6)		
Taxotère® (3 cures de FEC 100 + 3 cures de docétaxel)	/	59 (47,2)		
Autres	/	7 (5,6)		
donnée manquante	/	25 (20,0)		
Délai entre les traitements				
délai en jour entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie (moy, ET)	/	43,88 (14,3)		
délai en jour entre la chirurgie et le début de la radiothérapie (moy, ET)	51,18 (15,2)	/		
délai en jour entre la dernière cure de chimiothérapie et le début de la radiothérapie (moy, ET)	/	30,35 (14,0)		
Distance entre le domicile et le lieu de traitement				
distance en km entre le domicile et le lieu de chirurgie (moy, ET)	57,8 (46,4)	76,78 (53,7)	69,61 (51,8)	0,009
distance en km entre le domicile et le lieu de chimiothérapie (moy, ET)	/	65,49 (48,6)		
distance en km entre le domicile et le lieu de radiothérapie (moy, ET)	47,26 (42,9)	55,01 (57,3)		
Anémie à l'inclusion (niveau d'Hg/dL < 12)				0,67
oui	5 (6,6)	5 (4,0)	10 (5,0)	
non	64 (84,2)	106 (84,8)	170 (84,6)	
donnée manquante	7 (9,2)	14 (11,2)	21 (10,4)	
Taux moyen d'Hb (g/dl)	13,8	13,7	13,8	0,8

* Test de Chi² pour les variables qualitatives, Test de Wilcoxon pour les variables quantitatives

Tableau 1.2: Taux de réponses des patientes au score total du MFI-20 à chaque temps de mesure

Patientes ayant obtenu un score au domaine total du MFI-20						
Temps de mesure	groupe "sans chimiothérapie" (n=76)		groupe "chimiothérapie" (n=125)		Toutes les patientes (n=201)	
	n	%	n	%	n	%
Inclusion	74	97,37	122	97,60	196	97,51
1	68	89,47	114	91,20	182	90,55
2	70	92,11	111	88,80	181	90,05
3	69	90,79	115	92,00	184	91,54
4	63	82,89	116	92,80	179	89,05
5	64	84,21	109	87,20	173	86,07
6	66	86,84	108	86,40	174	86,57
7	68	89,47	105	84,00	173	86,07

Tableau 1.3: Scores des questionnaires à l'inclusion

	Score moyen groupe "sans chimiothérapie" (n=76) (ET ^a)	Score moyen groupe " chimiothérapie" (n=125) (ET ^a)	p brut *	p ajusté **
MFI-20^b (0-100)				
Fatigue générale/physique	32,18 (23,87)	24,02 (21,68)	0,01	0,03
Fatigue mentale	26,5 (23,35)	25,07 (22,27)	0,68	0,37
Réduction d'activités	21,13 (21,45)	18,39 (17,41)	0,56	0,23
Réduction de motivation	25 (23,64)	21,34 (24,62)	0,19	0,44
Score total	28,15 (19,87)	23,46 (18,88)	0,1	0,1
EORTC QLQ-C30 (0-100)				
Domaines fonctionnels^c				
Bien-être physique	87,39 (14,99)	92,69 (12,82)	0,002	0,77
Activités quotidiennes	86,99 (19,09)	90,67 (16,18)	0,25	0,53
Bien-être émotionnel	57,55 (25,77)	60,76 (24,82)	0,39	0,09
Fonctions cognitives	84,02 (18,1)	82,8 (21,05)	0,9	0,95
Bien-être social	91,22 (17,5)	93,55 (15,58)	0,33	0,55
Domaine de santé globale et de QdV	68,02 (19,56)	76,01 (17,38)	0,005	0,004
Domaines de symptômes^d				
Fatigue	26,13 (18,97)	22,8 (21,33)	0,13	0,27
Douleur	14,41 (19,96)	9,73 (16,15)	0,12	0,3
Nausée et vomissement	6,53 (16,74)	2,67 (9,08)	0,05	0,08
Items seuls^d				
Perturbations du sommeil	51,8 (34,52)	40,86 (34,49)	0,03	0,02
Dyspnée	19,18 (27,17)	11,29 (19,43)	0,04	0,56
Diarrhée	11,71 (21,67)	8,6 (16,39)	0,47	0,12
Perte d'appétit	15,07 (27,8)	11,2 (20,71)	0,58	0,05
Constipation	13,96 (27,03)	9,49 (19,33)	0,48	0,84
Difficultés financières	7,21 (17,68)	4,88 (17,43)	0,09	0,51
Score d'optimisme (LOT)^e (0-100)	63,56 (12,54)	64,7 (14,67)	0,65	0,49
Score d'anxiété-trait (STAI Y-B)^f (0-100)	36,54 (13,72)	32,78 (14,46)	0,13	0,04

^a Ecart-type; ^b un score élevé indique une forte fatigue; ^c un score élevé représente un haut niveau de bien-être/fonctionnement; ^d un score élevé indique un haut niveau de symptômes; ^e un score élevé indique un haut niveau d'optimisme; ^f un score élevé indique un haut niveau d'anxiété-trait. * test de Wilcoxon, ** ajusté sur l'âge.

Graphique 1.1: Evolution du score total du MFI-20 selon le groupe

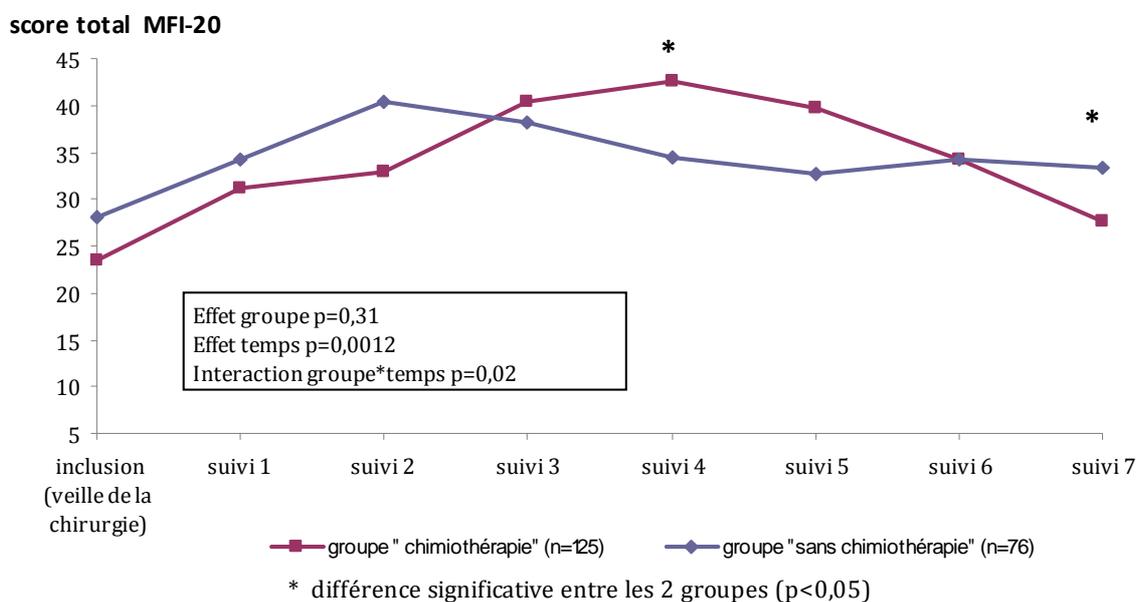


Tableau 1.4 : Scores de fatigue à chaque temps de mesures significativement différents entre les groupes

		"sans chimiothérapie" (n=76)	"chimiothérapie" (n=125)
<i>inclusion (veille de la chirurgie)</i>	Domaine "Fatigue générale/physique" du MFI-20	+	
<i>suivi 2</i>	Domaine "fatigue physique/général" du MFI-20	+	
	Domaine "Réduction de motivation" du MFI-20	+	
	Domaine "fatigue mentale" du MFI-20	+	
	score total MFI-20	+	
<i>suivi 4</i>	Domaine "fatigue "du QLQ-C30		++
	score total MFI-20		+
<i>suivi 5</i>	Domaine "fatigue "du QLQ-C30		+
	Domaine "Réduction d'activité" du MFI-20		+
<i>suivi 7</i>	Domaine "Réduction de motivation" du MFI-20	++	
	score total MFI-20	+	

Test de Wilcoxon ajusté sur l'âge ;

Les (+) représentent un niveau plus important de fatigue + : p<0,05 ; ++ : p<0,01

Tableau 1.5 : Facteurs associés à la fatigue au suivi 1 (avant le début des traitements adjuvants) (n= 159)

	Analyse bivariée			Analyse multivariée		
	β	p	R ²	β	p	R ² ajusté
Caractéristiques						
sociodémographiques ou médicales:						
Stade de la maladie (stade I vs II/III)	-4,38	0,09	0,02	-3,87	0,04	0,01
Traits de personnalité :						
Anxiété-trait	0,58	<0,0001	0,16	0,2	0,03	0,01
Optimisme	-0,45	0,0009	0,06		0,36	
Facteurs mesurés à T1 :						
EORTC QLQ-C30						
Domaines fonctionnels :						
Bien-être physique	-0,74	<0,0001	0,32	-0,24	0,03	0,01
Activités quotidiennes	-0,44	<0,0001	0,28	-0,25	0,0009	0,04
Bien-être émotionnel	-0,33	<0,0001	0,15		0,70	
Fonctions cognitives	-0,51	<0,0001	0,27	-0,10	<0,0001	0,07
Bien-être social	-0,40	<0,0001	0,16		0,60	
Domaine de santé globale et de QdV	-0,69	<0,0001	0,40	-0,36	<0,0001	0,41
Domaines /items de symptômes :						
Douleur	0,29	<0,0001	0,1	0,15	0,03	0,01
Nausée et vomissement	0,42	0,0002	0,07		0,30	
Perturbations du sommeil	0,29	<0,0001	0,18	0,08	0,01	0,02
Dyspnée	0,26	<0,0001	0,08		0,97	
Diarrhée	0,4	0,0007	0,06		0,64	
Perte d'appétit	0,33	<0,0001	0,12		0,26	
Constipation	0,18	0,002	0,05		0,78	
Difficultés financières	0,21	0,003	0,05		0,59	
Anxiété-état	0,46	<0,0001	0,23		0,29	
Pratique d'une activité physique	-8,79	0,006	0,04		0,63	
R² total						0,58

Tableau 1.6 : Facteurs associés à la fatigue au suivi 2 (dans les derniers jours de la radiothérapie) pour le groupe "sans chimiothérapie" (n= 65)

	Analyse bivariée			Analyse multivariée		
	β	p	R ²	β	p	R ² ajusté
Traits de personnalité :						
Anxiété-trait	0,58	0,0045	0,18		0,30	
Optimisme	-0,52	0,02	0,07		0,62	
Facteurs mesurés à T2 :						
EORTC QLQ-C30						
Domaines fonctionnels :						
Bien-être physique	-0,86	<0,0001	0,4		0,17	
Activités quotidiennes	-0,6	<0,0001	0,47	-0,25	<0,0001	0,09
Bien-être émotionnel	-0,55	<0,0001	0,35		0,48	
Fonctions cognitives	-0,52	<0,0001	0,27		0,51	
Bien-être social	-0,57	<0,0001	0,37		0,97	
Domaine de santé globale et de QdV	-0,97	<0,0001	0,63	-0,51	<0,0001	0,63
Domaines /items de symptômes :						
Douleur	0,58	<0,0001	0,46		0,18	
Nausée et vomissement	0,7	0,002	0,13		0,12	
Perturbations du sommeil	0,31	0,0002	0,18		0,97	
Dyspnée	0,32	0,0007	0,16	0,11	0,03	0,02
Diarrhée	0,48	0,02	0,08		0,64	
Perte d'appétit	0,56	<0,0001	0,22		0,44	
Constipation	0,27	0,01	0,09		0,89	
Difficultés financières	0,32	0,02	0,07		0,64	
Anxiété-état	0,7	<0,0001	0,47	0,27	0,0006	0,05
Pratique d'une activité physique	-17,45	0,002	0,13		0,63	
R² total						0,79

Tableau 1.7 : Facteurs associés à la fatigue au suivi 4 (le jour de la dernière cure de chimiothérapie) pour le groupe "chimiothérapie" (n= 110)

	Analyse bivariée			Analyse multivariée		
	β	p	R ²	β	p	R ² ajusté
Caractéristiques sociodémographiques ou médicales:						
Stade de la maladie (stade I vs II/III)	-7,16	0,05	0,03	-4,2	0,04	0,007
Age	-0,4	0,09	0,02	-0,22	0,08	0,007
Traits de personnalité :						
Anxiété-trait	0,5	0,001	0,099	0,42		
Optimisme	-0,4	0,03	0,04	0,18		
Facteurs mesurés à T4 :						
EORTC QLQ-C30						
Domaines fonctionnels :						
Bien-être physique	-0,84	<0,0001	0,47	-0,47	<0,0001	0,09
Activités quotidiennes	-0,58	<0,0001	0,43	0,43		
Bien-être émotionnel	-0,54	<0,0001	0,30	0,68		
Fonctions cognitives	-0,51	<0,0001	0,31	-0,19	0,0008	0,03
Bien-être social	-0,51	<0,0001	0,33	0,82		
Domaine de santé globale et de QdV	-0,86	<0,0001	0,57	-0,54	<0,0001	0,57
Domaines /items de symptômes :						
Douleur	0,3	0,0001	0,12	0,21	0,0002	0,04
Nausée et vomissement	0,24	0,05	0,03	0,26		
Perturbations du sommeil	0,31	<0,0001	0,19	0,87		
Dyspnée	0,36	<0,0001	0,21	0,73		
Diarrhée	0,11	0,25	0,01	/		
Perte d'appétit	0,25	0,002	0,08	0,34		
Constipation	0,25	0,0009	0,09	0,08	0,06	0,01
Difficultés financières	0,26	0,004	0,07	0,25		
Anxiété-état	0,64	<0,0001	0,37	0,14		
Pratique d'une activité physique	-21,83	<0,0001	0,19	-6,79	0,03	0,01
R² total				0,79		

/ Variable non significative en bivarié

Tableau 1.8 : Facteurs associés à la fatigue au suivi 7 (un an après la chirurgie) (n= 157)

	Analyse bivariée			Analyse multivariée		
	β	p	R ²	β	p	R ² ajusté
Caractéristiques sociodémographiques ou médicales:						
Groupe (ref : groupe « sans chimiothérapie)	-5,63	0,08	0,02		0,43	
Traits de personnalité :						
Anxiété-trait	0,53	<0,0001	0,15	0,13	0,03	0,006
Optimisme	-0,43	0,001	0,06		0,34	
Facteurs mesurés à T7 :						
EORTC QLQ-C30						
Domaines fonctionnels :						
Bien-être physique	-0,92	<0,0001	0,42	-0,35	<0,0001	0,04
Activités quotidiennes	-0,65	<0,0001	0,44	-0,14	0,03	0,006
Bien-être émotionnel	-0,54	<0,0001	0,36		0,24	
Fonctions cognitives	-0,59	<0,0001	0,38	-0,25	<0,0001	0,07
Bien-être social	-0,57	<0,0001	0,25	-0,16	0,03	0,006
Domaine de santé globale et de QdV	0,95	<0,0001	0,63	-0,53	<0,0001	0,68
Domaines /items de symptômes :						
Douleur	0,41	<0,0001	0,18	0,07	0,08	0,004
Nausée et vomissement	0,34	0,006	0,04		0,72	
Perturbations du sommeil	0,32	<0,0001	0,22		0,91	
Dyspnée	0,35	<0,0001	0,16		0,85	
Diarrhée	0,29	0,007	0,04		0,70	
Perte d'appétit	0,52	<0,0001	0,2		0,13	
Constipation	0,19	0,002	0,06		0,67	
Difficultés financières	0,25	0,0009	0,06		0,24	
Anxiété-état	0,71	<0,0001	0,54	0,24	0,001	0,01
Pratique d'une activité physique	-12,51	0,0001	0,08		0,73	
R² total						0,82

Tableau 1.9 : Facteurs associés à la fatigue au suivi 7 (un an après la chirurgie) pour le groupe « sans chimiothérapie » (n= 61)

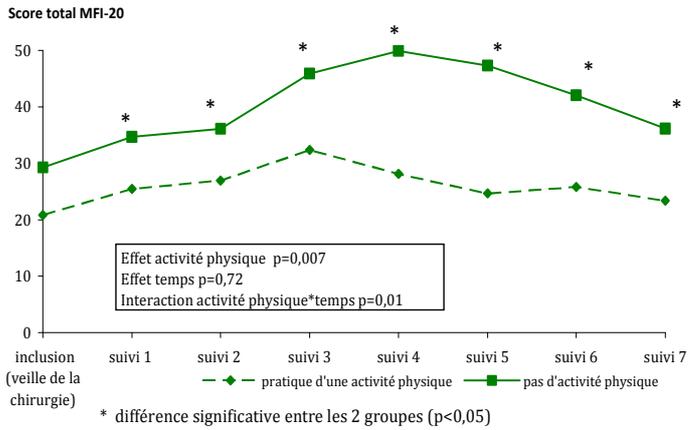
	Analyse bivariée			Analyse multivariée		
	β	p	R ²	β	p	R ² ajusté
Traits de personnalité						
Anxiété-trait	0,6	0,0002	0,2	0,57	0,003	0,02
Optimisme	-0,47	0,01	0,1	-0,38	0,007	0,02
Facteurs mesurés à T7						
EORTC QLQ-C30						
<i>Domaines fonctionnels</i>						
Bien-être physique	-0,83	<0,0001	0,35	-0,28	0,007	0,02
Activités quotidiennes	-0,50	<0,0001	0,35		0,77	
Bien-être émotionnel	-0,44	<0,0001	0,32		0,91	
Fonctions cognitives	-0,56	<0,0001	0,37	-0,28	0,0021	0,03
Bien-être social	-0,63	<0,0001	0,34	0,2	0,02	0,01
Domaine de santé globale et de QdV	-0,82	<0,0001	0,58	-0,57	<0,0001	0,73
<i>Domaines /items de symptômes</i>						
Douleur	0,37	<0,0001	0,21		0,30	
Nausée et vomissement	0,44	0,006	0,11		0,84	
Perturbations du sommeil	0,38	0,0005	0,17	0,1	0,01	0,009
Dyspnée	0,32	0,002	0,13		0,91	
Diarrhée	0,35	0,01	0,09		0,16	
Perte d'appétit	0,32	<0,0001	0,23		0,33	
Constipation	0,22	0,007	0,11	0,06	0,1	0,004
Difficultés financières	0,29	0,007	0,11	0,11	0,03	0,009
Anxiété-état	0,62	<0,0001	0,5	0,28	0,0001	0,06
Pratique d'une activité physique	-14,61	0,002	0,14		0,79	
R² total						0,91

Tableau 1.10 : Facteurs associés à la fatigue au suivi 7 (un an après la chirurgie) pour le groupe «chimiothérapie » (n= 96)

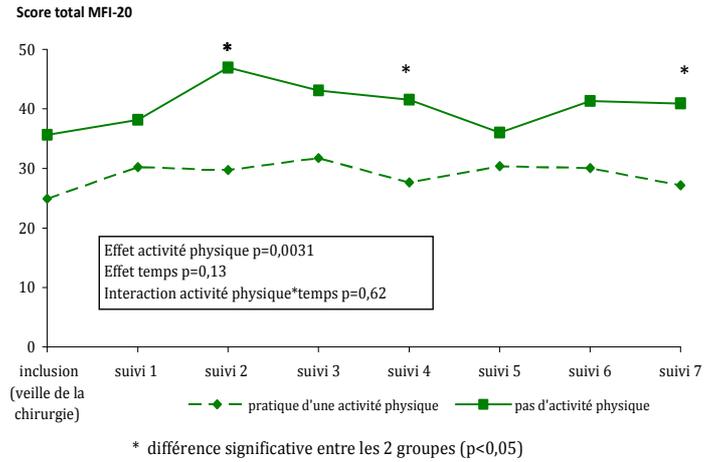
	Analyse bivariée			Analyse multivariée		
	β	p	R ²	β	p	R ² ajusté
Caractéristiques sociodémographiques ou médicales						
type d'habitation (ref: urbain)	-6,75	0,03	0,04		0,45	
Traits de personnalité						
Anxiété-trait	0,49	0,003	0,12		0,99	
Optimisme	-0,38	0,04	0,04		0,85	
Facteurs mesurés à T7						
EORTC QLQ-C30						
<i>Domaines fonctionnels</i>						
Bien-être physique	-0,95	<0,0001	0,46	-0,38	<0,0001	0,05
Activités quotidiennes	-0,76	<0,0001	0,50	-0,16	0,05	0,009
Bien-être émotionnel	-0,61	<0,0001	0,38		0,26	
Fonctions cognitives	-0,63	<0,0001	0,43	-0,26	<0,0001	0,09
Bien-être social	-0,54	<0,0001	0,22		0,14	
Domaine de santé globale et de QdV	-1,07	<0,0001	0,66	-0,53	<0,0001	0,63
<i>Domaines /items de symptômes</i>						
Douleur	0,43	<0,0001	0,17		0,41	
Nausée et vomissement	0,22	0,23	0,01		/	
Perturbations du sommeil	0,32	<0,0001	0,21		0,67	
Dyspnée	0,37	<0,0001	0,18		0,51	
Diarrhée	0,22	0,16	0,02		/	
Perte d'appétit	0,64	<0,0001	0,23	0,2	0,03	0,01
Constipation	0,14	0,08	0,03		0,66	
Difficultés financières	0,23	0,03	0,05	0,14	0,03	0,01
Anxiété-état	0,76	<0,0001	0,56		0,17	
Pratique d'une activité physique	-10,58	0,02	0,05		0,49	
R² total				0,80		

/ Variables non significatives en bivarié

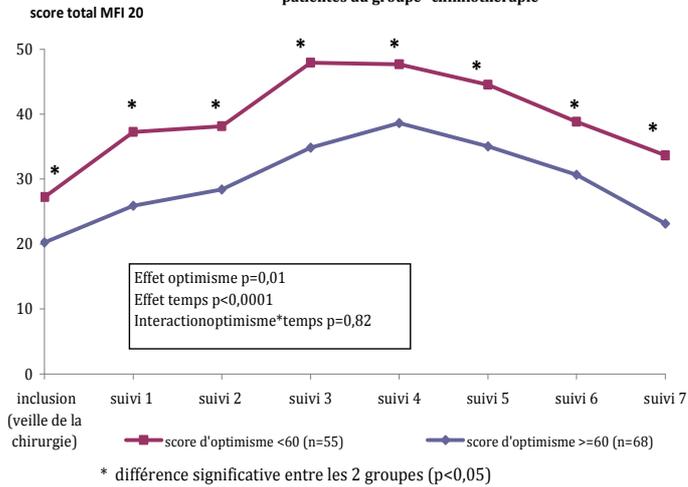
Graphique 1.2. Evolution de la fatigue en fonction de la pratique ou non d'une activité physique lors de la mesure dans le groupe "chimiothérapie"



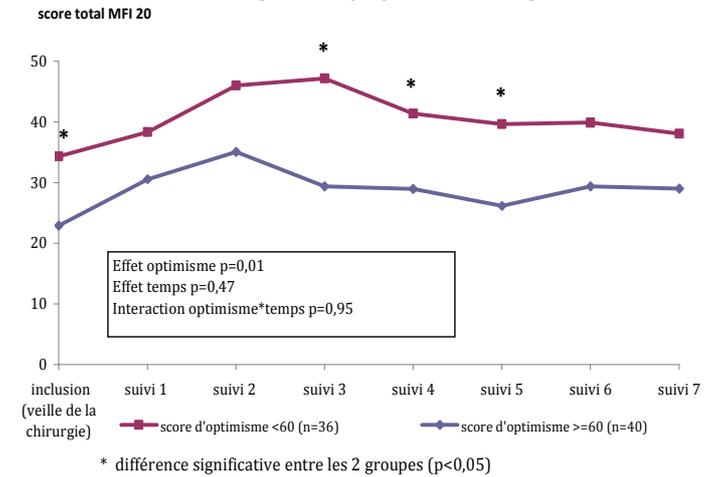
Graphique 1.3. Evolution de la fatigue en fonction de la pratique ou non d'une activité physique lors de la mesure dans le groupe "sans chimiothérapie"



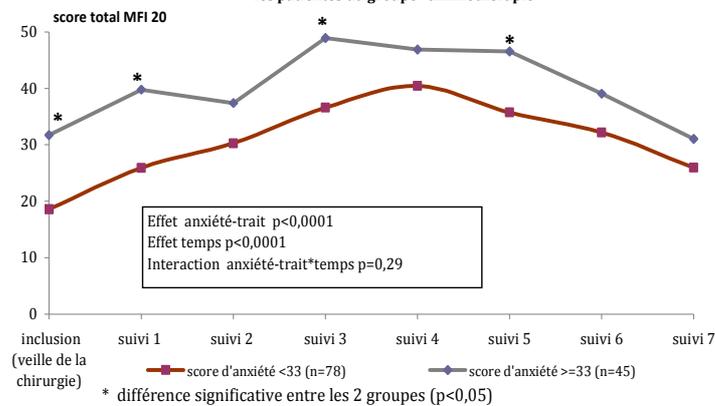
Graphique 1.4. Evolution du score de fatigue selon le niveau d'optimisme chez les patientes du groupe "chimiothérapie"



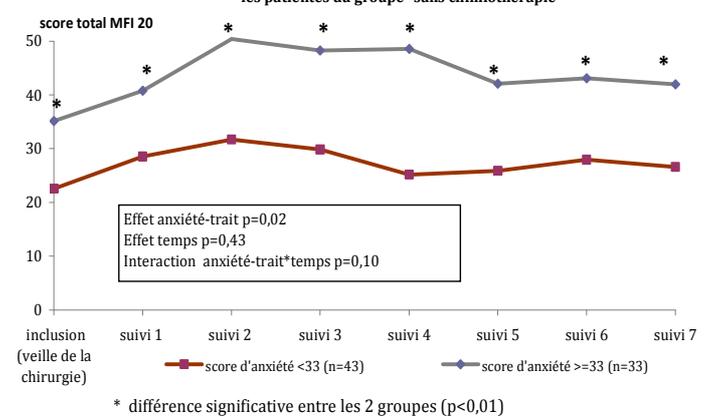
Graphique 1.5. Evolution du score de fatigue selon le niveau d'optimisme chez les patientes du groupe "sans chimiothérapie"



Graphique 1.6. Evolution du score de fatigue selon le niveau d'anxiété-trait chez les patientes du groupe "chimiothérapie"



Graphique 1.7. Evolution du score de fatigue selon le niveau d'anxiété-trait chez les patientes du groupe "sans chimiothérapie"



ANALYSE 2 : Analyses réalisées dans le groupe « chimiothérapie », selon le protocole de chimiothérapie : groupe « FEC 100 » (6 cures de FEC 100) versus groupe « Taxotère® » (3 cures de FEC 100 + 3 cures de Taxotère®)

Tableau 2.1 : Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patientes du groupe « chimiothérapie » selon le protocole de chimiothérapie

caractéristiques socio-démographiques		Fec 100 (n=32)	Taxotère (n=59)	P *
Age (année)	Médiane (étendue)	49 (36-65)	51 (35-71)	0,17
Statut matrimonial (Nb. %)				0,5
	Célibataire	2 (6,3)	3 (5,1)	
	Mariée ou en couple	28 (87,5)	46 (78,0)	
	Divorcée	2 (6,2)	8 (13,6)	
	Veuve	0	0	
	donnée manquante	0	2 (3,3)	
Nb d'enfants (Nb. %)				0,22
	aucun	0	5 (8,5)	
	≤ 2	26 (81,3)	42 (71,2)	
	>2	6 (18,7)	12 (20,3)	
	donnée manquante	0	0	
Activité professionnelle				0,22
	oui	28 (87,5)	43 (72,9)	
	non	3 (9,4)	16 (27,1)	
	donnée manquante	1 (3,1)	0	
Arrêt de l'activité professionnelle				0,39
	oui	17 (60,71)	33 (76,7)	
	non	2 (7,14)	1 (2,3)	
	donnée manquante	9 (32,14)	9 (21,0)	
Statut hormonal				0,62
	non ménopausée	18 (56,3)	30 (50,9)	
	ménopausée	14 (43,8)	29 (49,1)	
	donnée manquante	0	0	
Age de la ménopause (médiane, étendue)		50 (37-57)	50,5 (38-58)	0,69
Prise de traitement substitutif pour les femmes ménopausées				0,59
	oui	5 (35,7)	8 (27,6)	
	non	9 (64,3)	21 (72,4)	

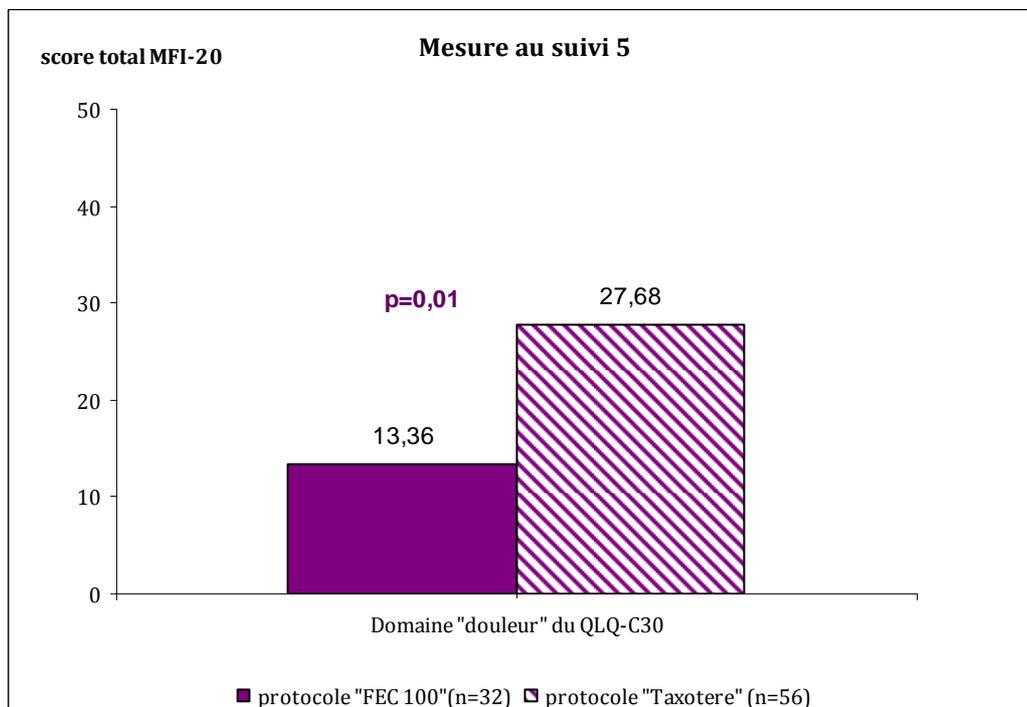
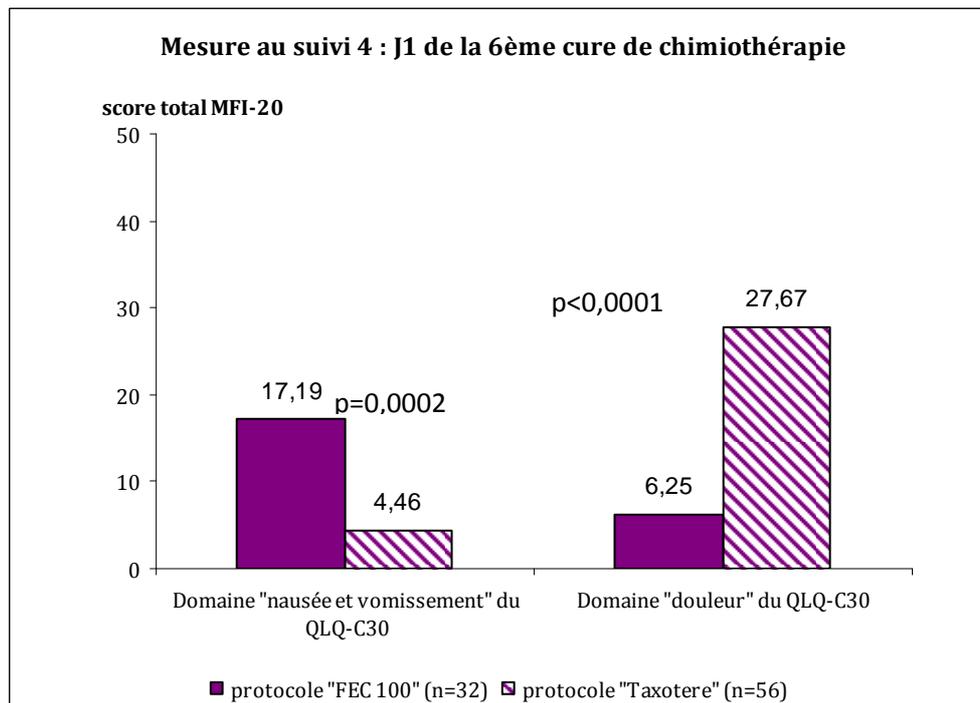
* Test de Chi² pour les variables qualitatives, Test de Wilcoxon pour les variables quantitatives

Tableau 2.1 : Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patientes du groupe « chimiothérapie » selon le protocole de chimiothérapie (suite)

Caractéristiques médicales		Fec 100 (n=32)	Taxotère (n=59)	P *
Type d'opération				0,18
	Tumorectomie	24 (75,0)	36 (61,0)	
	Mastectomie	8 (25,0)	23 (39,0)	
	donnée manquante	0	0	
Chirurgie Axillaire				0,0011
	Curage Axillaire	12 (37,5)	31 (52,6)	
	Ganglion sentinelle	14 (43,7)	7 (11,8)	
	aucune chirurgie axillaire	1 (3,1)	0	
	curage axillaire + ganglion sentinelle	4 (12,6)	21 (35,6)	
	donnée manquante	1 (3,1)	0	
Stade de la maladie				<0,0001
	I	22 (68,7)	5 (8,5)	
	II	10 (31,3)	45 (76,3)	
	III	0	9 (15,2)	
	donnée manquante	0	0	
Métastases ganglionnaires				<0,0001
	Non (pN0)	31 (96,9)	10 (16,9)	
	oui (pN1, pN2, and pN3)	1 (3,1)	49 (83,1)	
	donnée manquante	0	0	
Présence de récepteurs hormonaux				0,61
	oui	24 (75,0)	39 (66,1)	
	non	4 (12,5)	23 (20,3)	
	donnée manquante	4 (12,5)	8 (13,6)	
Surexpression d'HER2				0,57
	oui	4 (12,5)	10 (16,9)	
	non	28 (87,5)	49 (83,1)	
	donnée manquante	0	0	
Traitement(s) adjuvant(s) complémentaire(s)				
	aucun	0	0	
	hormonothérapie seule	5 (15,6)	0	
	radiothérapie seule	0	1 (1,7)	
	radiothérapie + hormonothérapie	21 (65,6)	44 (74,6)	
	donnée manquante	6 (18,8)	14 (23,7)	
Délai entre les traitements				
délai entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie (jours moy, ET)		42,0 (15,4)	45,2 (14,2)	0,21
délai en jour entre la dernière cure de chimiothérapie et le début de la radiothérapie (moy, ET)		24,4 (8,6)	33,0 (15,2)	0,007
Distance entre le domicile et le lieu de traitement				
distance en km entre le domicile et le lieu de chirurgie (moy, ET)		63,3 (42,2)	72,5 (52,3)	0,51
distance en km entre le domicile et le lieu de chimiothérapie (moy, ET)		50,6 (36,7)	72,8 (52,0)	0,13
distance en km entre le domicile et le lieu de radiothérapie (moy, ET)		39,9 (29,9)	61,7 (65,0)	0,47

* Test de Chi² pour les variables qualitatives, Test de Wilcoxon pour les variables quantitatives

Graphiques 2.1a et b : Symptômes significativement différents entre les protocoles de chimiothérapie étudiés selon le suivi



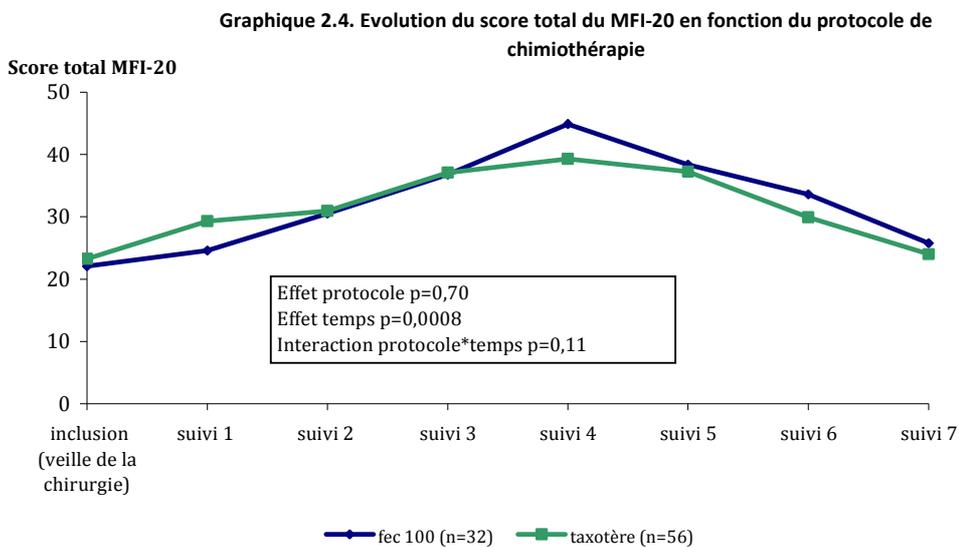
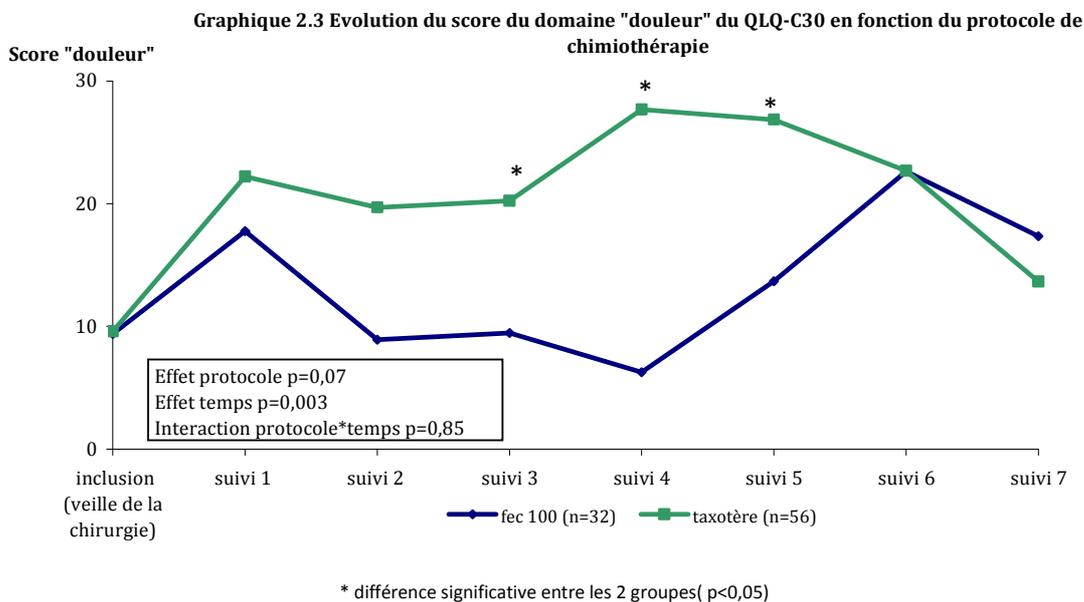
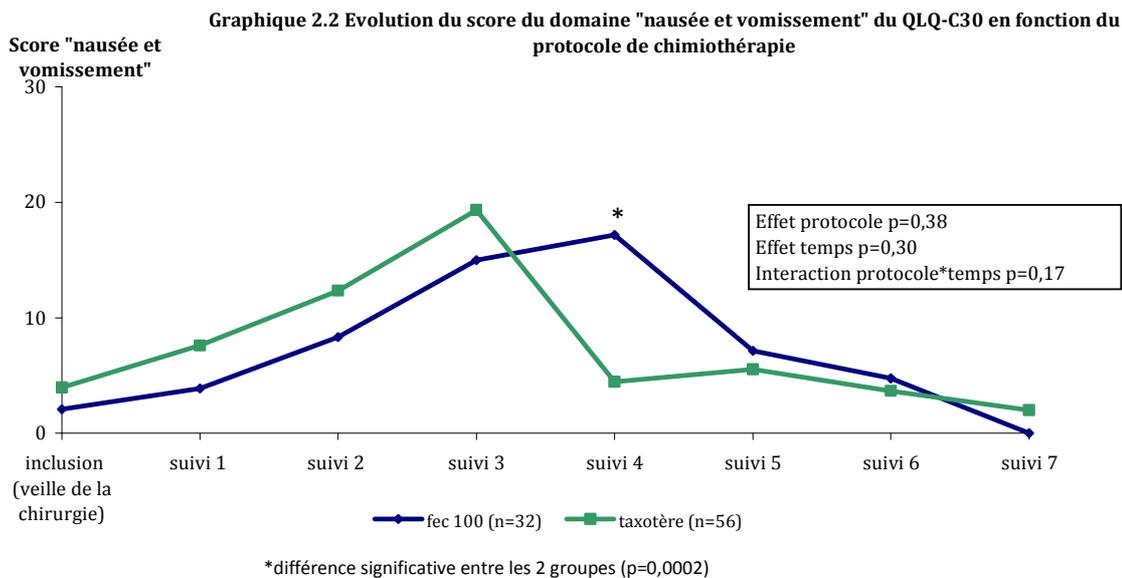


Tableau 2.2 : Facteurs associés à la fatigue au suivi 3 (le jour de la 4^{ème} cure de chimiothérapie) pour le groupe "chimiothérapie" (n= 109)

	Analyse bivariée			Analyse multivariée		
	β	p	R ²	β	p	R ² ajusté
Traits de personnalité						
Anxiété-trait	0,63	<0,0001	0,14		0,46	
Optimisme	-0,66	0,001	0,09	-0,23	0,06	0,01
Facteurs mesurés à T3						
EORTC QLQ-C30						
<i>Domaines fonctionnels</i>						
Bien-être physique	-0,94	<0,0001	0,48	-0,5	<0,0001	0,49
Activités quotidiennes	-0,63	<0,0001	0,45		0,45	
Bien-être émotionnel	-0,53	<0,0001	0,21		0,50	
Fonctions cognitives	-0,63	<0,0001	0,33	-0,2	0,0004	0,04
Bien-être social	-0,55	<0,0001	0,32		0,67	
Domaine de santé globale et de QdV	-0,86	<0,0001	0,44	-0,38	<0,0001	0,15
<i>Domaines /items de symptômes</i>						
Douleur	0,46	<0,0001	0,24		0,62	
Nausée et vomissement	0,3	0,002	0,08		0,79	
Perturbations du sommeil	0,36	<0,0001	0,21	0,09	0,07	0,009
Dyspnée	0,22	0,01	0,05		0,60	
Diarrhée	0,18	0,05	0,03		0,25	
Perte d'appétit	0,31	<0,0001	0,15		0,83	
Constipation	0,2	0,004	0,07		0,42	
Difficultés financières	0,23	0,006	0,06		0,71	
Anxiété-état	0,43	<0,0001	0,14	0,14	0,01	0,02
Pratique d'une activité physique	-13,52	0,002	0,08		0,78	
R² total				0,72		

CHAPITRE 3.5: DISCUSSION

3.5.1 *Résultats principaux*

L'étude des déterminants de la fatigue avant et après la chirurgie mammaire a été réalisée chez 304 patientes incluses entre Août 2008 et Avril 2010 (Cf. article 5 et annexe 1e).

3.5.1.1 *Les facteurs associés à la fatigue avant l'intervention chirurgicale*

Pour rappel, les patientes ayant participé à cette étude ont été interrogées sur leur fatigue, leur QdV, leur optimisme et leur anxiété générale la veille de leur intervention chirurgicale. Après l'inclusion, 7% des patientes sont sorties d'étude (patientes perdues de vue ou patientes refusant de continuer l'étude). La comparaison à l'inclusion des scores de chaque questionnaire a montré que ces patientes sorties d'étude étaient beaucoup plus pessimistes que les patientes qui ont accepté de continuer l'étude.

Les facteurs explicatifs de la fatigue préopératoire retrouvés dans notre étude sont une mauvaise QdV avant l'intervention ainsi qu'une mauvaise condition physique de la patiente, des troubles cognitifs tels qu'une difficulté à se concentrer et un faible optimisme. A notre connaissance, aucune étude mesurant la fatigue préopératoire ainsi que ses facteurs explicatifs n'a été retrouvée dans la littérature.

L'importance de la fatigue préopératoire justifie l'intérêt de la dépister dès cette étape afin de proposer une prise en charge adaptée (Cf paragraphe 4.1.3.3. Prise en charge de la fatigue associée au cancer).

3.5.1.2 *L'évolution de la fatigue et ses déterminants après la chirurgie*

Parmi les 304 patientes, 76% avaient subi une tumorectomie et une chirurgie axillaire a été réalisée chez 1 patiente sur 2. Les patientes ayant subi une mastectomie totale présentaient un score du domaine «activités quotidiennes» plus faible que les patientes opérées par tumorectomie. De même, les activités quotidiennes étaient significativement plus perturbées et plus difficiles à réaliser lorsqu'une chirurgie axillaire avait eu lieu. Plusieurs études ont étudié la QdV des patientes en fonction du type d'opération et on a montré que les patientes opérées par chirurgie conservatrice avaient une meilleure QdV après l'opération que les patientes opérées par mastectomie [156, 157].

Comme il a été montré dans d'autres études [119, 158], la fatigue des patientes a fortement augmenté après l'opération. Une augmentation moyenne d'environ 7 points du score total du MFI-20 a été observée après la chirurgie. Cette différence de score significative peut être interprétée comme un changement clinique pertinent si l'on se réfère à la définition d'Osoba et al. qui suggèrent qu'un changement de 5 à 10% du score correspond à un changement cliniquement significatif [159]. Néanmoins, contrairement à d'autres études [160], la fatigue postopératoire n'était pas différente selon le type de chirurgie.

Beaucoup de domaines de la QdV ont également été détériorés après l'opération. De même, Debess et al. ont montré que la QdV de 124 patientes atteintes d'un cancer du sein, également mesurée à l'aide du QLQ-C30, a significativement diminué après la chirurgie [119].

Concernant les facteurs prédictifs d'une forte évolution de la fatigue postopératoire, nos résultats ont montré que les patientes anxieuses, présentant déjà une forte fatigue avant l'opération, une mauvaise QdV et des fonctions physiques limitées dans les jours qui ont précédé leur chirurgie, et ayant en postopératoire une forte détérioration de leur QdV, de leurs fonctions physiques, de leur bien-être émotionnel et de leurs activités quotidiennes présentaient une augmentation plus importante de leur fatigue après la chirurgie. Schnur et al. ont retrouvé des résultats similaires [122]. Concernant les symptômes, une augmentation des douleurs et des problèmes de sommeil ont été retrouvés comme facteurs explicatifs d'une augmentation de la fatigue postopératoire. D'autres études ont retrouvé cette relation entre la fatigue présente avant les traitements adjuvants et la mesure subjective de l'insomnie mais cette corrélation n'était pas significative lorsque les problèmes de sommeil étaient mesurés à l'aide d'outils objectifs étudiant les troubles du rythme du sommeil (ex : actigraphie) [161, 162].

En conclusion, les facteurs jouant un rôle important dans la fatigue postopératoire sont principalement des facteurs psychologiques, une diminution de la QdV globale et le niveau de fatigue préopératoire. Les caractéristiques cliniques de la maladie n'interviennent pas dans l'expression de la fatigue postopératoire. Montgomery et coll. ont également montré dans leur étude l'importance des facteurs psychologiques préopératoires dans l'explication de la fatigue postopératoire [163].

L'analyse de l'évolution de la fatigue au cours des traitements et des facteurs associés à la fatigue aux différents temps des traitements adjuvants a été réalisée à partir d'un échantillon de 201 patientes incluses entre Août 2008 et Août 2009 et suivies pendant un an. Les derniers suivis ont donc eu lieu en Août 2010. La description de l'échantillon a été faite dans l'article 6.

3.5.1.3 L'évolution de la fatigue au cours des traitements adjuvants

Concernant **l'évolution de la fatigue pendant les traitements**, nous ne pouvons pas confirmer notre hypothèse selon laquelle les patientes traitées par chimiothérapie seraient plus fatiguées que celles qui n'en auraient pas reçu. Néanmoins, nous pouvons conclure que la fatigue évolue différemment selon le traitement. Effectivement, de même que cela a été démontré dans plusieurs études [103, 124, 128, 164, 165], on observe chez les patientes traitées par radiothérapie uniquement, une accumulation de la fatigue jusqu'à la fin des séances puis cette fatigue diminue progressivement après la radiothérapie. Concernant les patientes avec « chimiothérapie », on observe une accumulation de la fatigue au fil des cures avec un niveau maximum lors de la dernière cure. La littérature ne confirme pas ces résultats. En effet, certaines

études ont montré que l'intensité de la fatigue augmentait fortement au début de la chimiothérapie puis restait relativement stable pendant la chimiothérapie [125, 166, 167]. Néanmoins, celles-ci comportaient un faible nombre de patientes (52 à 72 patientes).

L'analyse de l'effet de la séquence thérapeutique chimiothérapie-radiothérapie sur la fatigue, a montré que les patientes traitées par chimiothérapie avant la radiothérapie présentaient une fatigue plus élevée avant l'initiation des séances de radiothérapie due à la chimiothérapie mais que cette fatigue diminuait pendant la radiothérapie pour atteindre à la fin des séances, un niveau quasi-identique à celui des patientes traitées uniquement par radiothérapie. Certains auteurs avaient également retrouvé que les patientes traitées par chimiothérapie avant la radiothérapie présentaient une fatigue plus élevée avant l'initiation du traitement de radiothérapie mais ils concluaient également que cette fatigue persistait pendant la radiothérapie [124, 168].

3.5.1.4 Les facteurs associés à la fatigue aux différents temps des traitements

Les facteurs associés à la fatigue avant le début des traitements adjuvants

La fatigue mesurée juste avant le début des traitements adjuvants (quelques jours avant le début de la radiothérapie ou le jour de la première cure de chimiothérapie) est principalement expliquée par une mauvaise QdV, des activités quotidiennes réduites et par de mauvaises fonctions cognitives (problèmes de mémoire et de concentration). Des douleurs, une insomnie, un bien-être physique diminué, une anxiété-trait et un stade avancé de la maladie interviennent également dans l'expression de cette fatigue, cependant l'implication de ces facteurs semble être faible. Plusieurs études ont étudié la fatigue avant le début des traitements adjuvants et plus particulièrement avant une chimiothérapie adjuvante, et des problèmes de sommeil [125, 161, 162], une réduction des activités [169], une mauvaise QdV [136], et des troubles de l'humeur [170] ont été significativement associés à la fatigue.

Les facteurs associés à la fatigue à la fin des traitements adjuvants

Les facteurs associés à la fatigue présente à la fin de la radiothérapie pour le groupe « sans chimiothérapie » sont une mauvaise QdV, une forte réduction des activités quotidiennes à la fin des séances, ainsi qu'une forte anxiété-état. Irvine et al. ont également observé une association significative entre la fatigue mesurée pendant une radiothérapie et le retentissement psychologique de la maladie [103]. Peu d'études ont étudié l'effet de la radiothérapie seule sur la fatigue associée au cancer du sein.

Les facteurs associés à la fatigue mesurée le jour de la dernière cure de chimiothérapie sont une mauvaise QdV et cela principalement dans les domaines des fonctions physiques (dégradation de la forme physique) et cognitives (difficulté à se concentrer, problèmes de mémoire). En effet, une forte fatigue ressentie pendant la chimiothérapie a un impact négatif sur la QdV [136]. Selon certaines études, la pratique modérée d'une activité physique pendant la chimiothérapie est considérée comme un facteur protecteur

d'une forte fatigue [171-173]. Nos résultats confirment cette observation. Concernant les données cliniques, nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans d'autres études [125, 174]. Le protocole de chimiothérapie reçu et le stade de la maladie n'ont pas été retrouvés comme significativement associée à la fatigue. Une association entre douleurs et fatigue a été également retrouvée dans notre étude. Plusieurs articles ont déjà montré cette association [107, 125, 174]. Il s'agit d'un symptôme ressenti principalement par les patientes traitées par taxanes [94, 175]. On peut donc supposer que le protocole de chimiothérapie à base de taxanes intervient dans l'expression de la fatigue par l'intermédiaire de ses effets secondaires (Cf. 3.5.1.6 L'impact des nouvelles molécules en chimiothérapie).

Les facteurs associés à la fatigue un an après la chirurgie

Les résultats un an après la chirurgie retrouvent un niveau de fatigue proche de celui à l'inclusion (avant l'opération) quelque soit le traitement administré. Les patientes « sans chimiothérapie » présentent même une fatigue plus importante que les patientes traitées par chimiothérapie. Nos résultats sont donc contradictoires avec les études transversales qui indiquent que la fatigue est encore fortement présente longtemps après la fin des traitements et plus particulièrement d'une chimiothérapie adjuvante [78, 104, 105]. Andrykowski et al. ont réalisé une étude longitudinale de la fatigue associée au cancer du sein et aboutissent à la même conclusion. Néanmoins, lorsqu'ils réalisent les mêmes analyses en y intégrant le phénomène de « Response Shift » (Cf 3.5.2 Forces et Faiblesses de l'étude), leurs résultats deviennent concordants avec ceux des études transversales [176]. Nos résultats doivent donc être interprétés avec prudence. Un an après l'opération les patientes du groupe « sans chimiothérapie » sont également significativement beaucoup plus anxieuses que les patientes traitées par chimiothérapie. Ces patientes présentent également une moins bonne QdV, et un bien-être émotionnel perturbé. La peur de la récurrence du cancer pourrait être la cause de leurs préoccupations [177]. Effectivement, selon la littérature, 70% de survivants d'un cancer du sein continuent à exprimer des angoisses en lien avec une éventuelle récurrence cinq ans après leur traitement [178].

Si l'on regarde les facteurs associés à la fatigue un an après la chirurgie selon les traitements reçus, on remarque que la fatigue à un an chez les patientes non traitées par chimiothérapie et ayant reçu une radiothérapie est principalement expliquée par des facteurs psychologiques (optimisme, anxiété-trait et anxiété-état) et par des faibles scores dans les domaines « bien-être physiques », « fonctions cognitives » et « Santé Globale et QdV » du QLQ-C30. Une étude mesurant la fatigue 2,5 ans après la réalisation d'une radiothérapie adjuvante a également montré que la fatigue à long terme était associée à une anxiété et à une fatigue déjà présentes avant le traitement [164]. Pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie, les facteurs psychologiques n'expliquent pas la fatigue à un an. Cette dernière est plutôt expliquée par la présence de problèmes cognitifs et physiques et par une mauvaise QdV globale. Plusieurs études ont

également montré qu'une forte fatigue à un an chez des patientes traitées par chimiothérapie était associée à une mauvaise QdV dans de nombreux domaines [136, 147].

Si l'on étudie les facteurs associés à la fatigue à un an à partir de l'ensemble de notre échantillon, on remarque qu'en accord avec d'autres études [110, 179, 180], une mauvaise QdV, des fonctions cognitives faibles et un bien-être physique diminué sont responsables de la fatigue et cela, quelque soit les traitements adjuvants reçus. Une étude a étudié la relation entre la fatigue après traitement (de 6 à 60 mois après la fin des traitements), l'activité physique et les fonctions neuropsychologiques à partir de données recueillies à l'aide de questionnaire auprès de patientes guéries d'un cancer du sein (données subjectives) et à partir de données objectives (utilisation d'un actimètre pour mesurer l'activité et de tests en laboratoire sur la concentration et la mémoire pour mesurer les fonctions neuropsychologiques). Leurs résultats montrent également une forte association entre une fatigue élevée et de faibles fonctions cognitives mais uniquement concernant les données recueillies à l'aide de questionnaire [181]. De plus, de même que dans l'étude FATSEIN, aucune association entre la fatigue et la pratique d'activité physique (données subjectives et objectives) n'a été retrouvée chez les patientes ayant terminé leur traitement [181]. L'anxiété-état est également associée à la fatigue un an après l'opération. De Vries et coll. ont étudié les déterminants de la fatigue 6 mois et 1 an après une chirurgie mammaire pour cancer du sein et ont montré que la dépression et l'anxiété-trait étaient les 2 facteurs les plus importants dans l'expression de cette fatigue [182]. Concernant les données cliniques, de même que dans l'étude de De Vries et al., les patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante (suivie ou non d'une radiothérapie) n'étaient pas significativement plus fatiguées que les patientes traitées par radiothérapie seule. Néanmoins, d'autres études ont trouvé que la chimiothérapie était un facteur prédictif d'une plus forte fatigue une fois les traitements terminés [78, 183]. Selon la littérature, un stade élevé de la maladie [130, 183, 184] ainsi que la réalisation d'une mastectomie totale [104, 105, 130] n'ont pas été confirmés comme de potentiels facteurs prédictifs d'une plus forte fatigue. Nous observons les mêmes résultats dans notre étude.

3.5.1.5 Les déterminants de l'évolution de la fatigue : résultats préliminaires

Les analyses transversales bivariées et multivariées concernant les facteurs associés à la fatigue aux différents temps des traitements adjuvants nous ont permis d'identifier plusieurs variables qui semblent intervenir dans l'expression de la fatigue avant, pendant et après les traitements tels qu'une mauvaise QdV, des faibles fonctions cognitives, une forte anxiété-trait et un faible optimisme (principalement pour le groupe « sans chimiothérapie »), et la pratique d'activité(s) physique(s) (principalement pour le groupe « chimiothérapie »).

Une première approche a été de représenter graphiquement l'évolution de la fatigue en fonction des traits de personnalité de la patiente et de la pratique ou non d'activité(s) physique(s).

L'étude de la fatigue selon la pratique ou non d'une activité physique corrobore nos hypothèses sur son effet bénéfique. Ce bénéfice a été montré plus important pour les patientes en chimiothérapie car la différence entre la fatigue des patientes qui pratiquaient une activité physique par rapport à celle des patientes sédentaires est beaucoup plus importante pour ce groupe. De plus, la pratique d'une activité physique a été retrouvée comme un facteur protecteur de la fatigue mesurée à la fin de la chimiothérapie. Cela peut s'expliquer par une volonté des patientes à continuer leurs activités pour éviter au maximum les effets de leur traitement au quotidien car il s'agit d'un traitement long (6 mois au minimum) contrairement aux patientes traitées uniquement par radiothérapie qui subissent un traitement de 5 semaines. De plus, comme nous l'avons indiqué (cf. article 6), les femmes du groupe « chimiothérapie » sont plus jeunes, donc plus sujettes à garder une activité après la chirurgie. Cet effet bénéfique est encore significatif un an après la chirurgie malgré que la pratique d'une activité physique et la fatigue à un an n'étaient pas significativement associées en multivarié. En conclusion, des exercices modérés mais réguliers comme la marche, la bicyclette, des exercices de gymnastique...permettent de diminuer la fatigue pendant et après les traitements d'un cancer du sein. Une revue de la littérature a été faite en 2008 sur l'effet de la pratique d'une activité physique sur la fatigue à partir d'une population de patientes atteintes de cancer du sein et a montré une efficacité de la pratique d'une activité physique sur la gestion de la fatigue [185] (Cf paragraphe 3.5.3.3. Prise en charge de la fatigue associée au cancer ; intervention non pharmacologique [cf Figure 9]).

Les représentations graphiques de l'évolution de la fatigue en fonction de l'optimisme a montré qu'il s'agissait d'un trait de personnalité protecteur de la fatigue et cela quelque soit le traitement reçu après la chirurgie. Au travers de différentes études, les auteurs se sont intéressés aux liens entre coping et optimisme. Les sujets montrant de hauts niveaux d'optimisme ont tendance à utiliser des stratégies «centrées sur le problème», ainsi que des stratégies de type « réinterprétation positive ». Ils inclineraient à accepter la situation, à s'y confronter alors que les pessimistes utiliseraient plutôt du déni, du fatalisme et de la fuite. Pozo et al. illustrent ces conclusions dans leur étude qui porte sur les liens entre coping, bien-être et optimisme chez des patientes atteintes d'un cancer du sein [186]. Mais peu d'études ont étudié les traits de personnalité comme de potentiels facteurs prédictifs d'une fatigue pendant un cancer du sein.

Contrairement à l'optimisme, l'anxiété-trait favorise une évolution de la fatigue plus importante et cela quelque soit le traitement adjuvant reçu. De Vries et al. ont montré que l'anxiété-trait mesurée avant le diagnostic était significativement associé à la fatigue mesurée 6 mois après la chirurgie et cela quel que soit le traitement adjuvant reçu [187].

Il s'agit de traits de personnalité qui (selon leur définition) sont supposés mesurer des caractères de la personnalité relativement stables dans le temps. Peu importe les situations, ces traits génèrent sensiblement les mêmes conduites ou comportements. Effectivement, notre étude montre que ces traits de personnalité ont un effet significatif sur la fatigue (protecteur ou délétère) qui reste stable au cours du

temps pour les patientes du groupe « sans chimiothérapie ». Mais cela n'est pas le cas pour les patientes du groupe « chimiothérapie » chez lesquelles un effet temps des traits de personnalité sur l'évolution de la fatigue est observé.

3.5.1.6 L'impact des nouvelles molécules en chimiothérapie

Nous avons émis l'hypothèse que les patientes recevant un traitement à base d'anthracyclines et de docétaxel seraient plus affectées par ce traitement que celles traitées par anthracyclines seules (Cf. Analyse 2 de l'article 6).

Nos résultats indiquent que le protocole à base d'anthracyclines seules a provoqué plus de nausées et vomissements et le protocole à base d'anthracyclines et de docétaxel a induit plus de douleurs.

Ces premiers résultats suggèrent que la fatigue des patientes après chimiothérapie n'est pas statistiquement différente selon le protocole de chimiothérapie. Berger et al. corroborent ces résultats en ne trouvant pas de différence statistiquement significative concernant l'évolution de la fatigue selon l'administration ou non d'un taxane suite à un protocole à base d'anthracyclines [188]. Cependant, selon d'autres études, le docétaxel est asthéniant [94, 175]. De plus, la douleur, fréquente chez les patientes traitées par taxanes, explique en partie la fatigue présente en fin de chimiothérapie. Ces résultats intermédiaires suggèrent donc qu'un protocole à base d'anthracyclines et taxanes entraînerait une plus grande fatigue à la fin de la chimiothérapie qu'un protocole à base d'anthracyclines seules. L'analyse finale de l'étude FATSEIN permettra de confirmer ou non ces résultats.

3.5.2 Forces et faiblesses de l'étude

La grande richesse et la variété des informations épidémiologiques collectées est l'un des points forts de cette étude. En effet, l'étude FATSEIN a permis d'obtenir une grande base de données avec de nombreuses données sociodémographiques (par exemple le nombre et l'âge des enfants), cliniques et médicales (sur les différents traitements reçus, les reprises chirurgicales, les reconstructions mammaires...), mais également des données sur les habitudes de vie avant, pendant et après les traitements adjuvants (activité physique, aide ménagère), sur l'activité professionnelle des patientes (type d'arrêt maladie, réduction du temps de travail, reprise d'une activité professionnelle....), des données sur certains traits psychologiques (anxiété-trait et optimisme) de la patiente avant l'administration de tout traitement et sans oublier les données des mesures répétées de la fatigue, de la QdV et de l'anxiété sur une durée de 2 ans après la chirurgie mammaire.

Une autre force importante de cette étude est son très bon taux de réponse aux questionnaires (supérieur à 85% à un an de suivi quelque soit le traitement adjuvant). Ce qui reflète un intérêt accru des patientes en ce qui concerne la mesure de leur bien-être.

L'absence de résultats significatifs concernant notre hypothèse selon laquelle les patientes traitées par chimiothérapie adjuvante présenteraient une évolution de fatigue plus importante que les patientes non traitées par chimiothérapie peut être soutenue par plusieurs hypothèses :

1) tout d'abord par un possible manque de sensibilité au changement du questionnaire utilisé pour mesurer la fatigue : le MFI-20. A notre connaissance, il s'agit de la première étude utilisant le score total du MFI-20 représentant la fatigue comme variable à expliquer. Sa validation en langue française a montré que son score total était capable de distinguer des patients avec des niveaux de fatigue différents, néanmoins cette analyse a été faite seulement chez 17 sujets atteints de maladie thyroïdienne qui estimaient que leur fatigue avait diminué 1 mois après la première mesure [151].

2) Une deuxième hypothèse serait que les patientes pourraient exprimer un processus d'adaptation selon l'expérience de la chimiothérapie (« Response Shift ») et par conséquent l'aspect fatigant de la chimiothérapie serait sous-estimé. Ce phénomène de « Response Shift » décrit par Sprangers et Schwartz [189], pourrait interférer dans l'évaluation longitudinale de la fatigue pour les comparaisons de l'effet des traitements adjuvants. En effet, l'étude d'Andrykowski et al. mesurant l'effet de la « Response Shift » sur la fatigue chez des patientes traitées pour un cancer du sein, a montré que les femmes recevant une chimiothérapie adjuvante avaient tendance à présenter une « Response Shift » dans la mesure de la fatigue plus importante que les autres patientes [176]. Malheureusement, nous n'avons pas prévu dans notre étude la mesure de ce phénomène. En effet, une mesure avant traitement (appelée *pre-test*) et des mesures après traitements (appelées *post-test*) ont été réalisées. Le phénomène de « Response Shift » intègre une troisième mesure appelée *then-test*. Elle correspondrait dans notre étude à une mesure de la fatigue administrée après les traitements, mais en demandant à la patiente de répondre aux questions en se mettant dans la situation dans laquelle elle se trouvait avant les traitements. La différence retrouvée entre les mesures *pre-test* et *then-test* représente l'étendue de la « Response shift ». Si l'évaluation rétrospective de la fatigue (*then-test*) nous montre que les patientes sous-évaluent significativement leur fatigue avant les traitements adjuvants, alors la composante référence interne de la « Response Shift » aurait un impact sur l'évolution de la fatigue influençant précocement le sens clinique du changement de fatigue. La différence *post-test*, *then-test*, permet donc d'ajuster l'effet du traitement sur le biais différentiel que pourrait constituer la « Response Shift » dans les études. Notre choix de mesurer la fatigue avant les traitements et après les traitements sans intégrer une mesure *then-test* nous a fait prendre par conséquent, le risque de sous-estimer l'effet des traitements adjuvants et plus particulièrement de la chimiothérapie adjuvante, sur la fatigue.

3) Une troisième hypothèse est le choix du moment de mesure de la fatigue pendant la chimiothérapie adjuvante. Ces temps de mesure ont eu lieu le jour de la 1^{ère}, 2^{ème}, 4^{ème} et 6^{ème} cure. Chaque cure était espacée de 3 semaines. Les patientes étaient donc sollicitées pour répondre aux questionnaires à la fin de ces 3 semaines, lors de leur venue pour une autre administration. Et bien souvent, comme cela a été décrit

dans la littérature, les patientes montraient un pic de fatigue les 2 premiers jours après l'administration de la chimiothérapie et cette fatigue diminuait progressivement [125, 167, 190]. Ce choix de mesurer la fatigue le jour et non la semaine qui suivait la cure est basé sur des choix logistiques. En effet, il était plus facile de rencontrer les patientes et de leur transmettre les questionnaires lors de leur venue que d'envoyer ces derniers par voie postale à leur domicile dans la semaine suivant la cure, et cela principalement par crainte des non-retours.

4) Une dernière explication concerne le manque de puissance de l'étude dû à un effectif trop faible, en effet le nombre de sujet nécessaire n'avait pas été atteint lors de cette analyse.

Il faut également souligner que notre étude a permis et permettra dans son analyse finale de mettre en évidence des facteurs associés à la fatigue mais la mise en évidence d'une relation statistiquement significative entre un facteur et la fatigue ne suffit pas à affirmer que la relation est de caractère causale. En effet, les enquêtes épidémiologiques telles que celle-ci ne sont pas expérimentales et elles ne permettent pas à elles seules de démontrer la causalité. Pour démontrer le caractère causal de l'association entre un facteur et un symptôme ou une maladie, les critères de Hill doivent être étudiés [191]. Ces critères sont : (1) force de l'association; (2) effet dose-réponse; (3) absence d'ambiguïté temporelle; (4) cohérence des conclusions; (5) plausibilité biologique; (6) cohérence de la preuve; et (7) spécificité de l'association.

Pour finir, un possible biais d'indication, plus précisément d'attribution des traitements adjuvants, peut exister dans notre étude observationnelle et ce biais empêcherait une comparaison de manière fiable de l'effet des différents traitements sur la fatigue. Pour attribuer un traitement à une patiente, son dossier médical est étudié lors de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) de l'établissement. Ces réunions suivent les recommandations pour la Pratique Clinique de Saint Paul de Vence 2007 [92]. Une proposition thérapeutique est alors formulée. Chaque décision thérapeutique est le fruit d'une réflexion sur le côté " technique " du traitement et les désirs de la patiente. Trois centres de lutte contre le cancer ont participé à l'étude FATSEIN, par conséquent les traitements étaient attribués par trois RCPs différentes. Les patientes recevant ou non une chimiothérapie adjuvante pouvaient donc avoir des profils différents selon l'établissement dans lequel elles étaient traitées malgré des recommandations pour la pratique communes. Pour limiter ce biais d'indication dans les études observationnelles, deux statisticiens, Rosenbaum et Rubin ont proposé en 1983 une méthode appelée l'analyse de propension [192]. Dans notre étude, la propension à bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante serait alors définie comme la probabilité pour une patiente de se trouver dans le groupe « chimiothérapie » en fonction des facteurs prédictifs du choix thérapeutique. Cela correspond donc à la probabilité de recevoir un des traitements conditionnellement aux variables observées avant traitement. Lors de nos analyses, nous n'avons pas ajusté selon ce score de propension par conséquent nous ne pouvons pas écarter l'existence possible de ce biais dans notre étude.

3.5.3 Perspectives

3.5.3.1 Analyse finale de l'étude FATSEIN

Le recrutement de l'étude s'est terminé le 11 Janvier 2011. Le dernier suivi à 1 an pour la dernière patiente incluse est donc prévu pour Janvier 2012. L'objectif du nombre de sujets nécessaire a été atteint grâce à une collaboration multicentrique dans le Grand Est puisque 557 patientes ont été incluses. Au 31 Décembre 2010, le suivi à 1 an est terminé pour 314 patientes (56,4%) et le suivi à 2 ans pour 49 patientes (8,8%). L'analyse finale de l'ensemble de l'échantillon à 1 an est donc prévue courant 2012 et celle à 2 ans courant 2013. Cette analyse a pour objectif d'étudier les déterminants de la fatigue avant, pendant et après les traitements adjuvants et plus particulièrement avant, pendant et après une chimiothérapie adjuvante et les résultats intermédiaires décrits dans les articles 5 et 6 permettront d'orienter ces analyses. En effet, nous étudierons si la présence ou non des facteurs significativement associés à la fatigue lors des analyses intermédiaires telles que la fatigue préopératoire, la QdV, les traits de personnalité de la patiente, l'anxiété-état ou encore la pratique d'activité(s) physique(s) influenceraient la fatigue à l'aide d'un modèle mixte d'analyse de variance pour mesures répétées.

Cette cohorte de plus de 500 patientes permettra donc de mieux appréhender les déterminants de la fatigue associée au cancer avant, pendant et après les traitements adjuvants d'un cancer du sein infiltrant et grâce à sa richesse en information, permettra d'explorer d'autres perspectives comme par exemple la fatigue à la reprise du travail. Il s'agit d'une problématique importante puisque le cancer du sein est un cancer qui touche le plus souvent les femmes en âge de travailler. Le second point développé dans nos perspectives est la prise en charge de la fatigue associée au cancer. Cette enquête étiologique étant indispensable pour mieux comprendre les déterminants de cette fatigue, elle a pour but également de favoriser le dépistage systématique de la fatigue associée au cancer. Cela permettra par la suite de mieux traiter ce symptôme en fonction du traitement administré et de sensibiliser les équipes médicales. Une courte énumération des différentes interventions de prise en charge de la fatigue pharmacologiques et non pharmacologiques retrouvées dans la littérature a été réalisée au point 4.1.3.3.

3.5.3.2 Effet de la fatigue à la reprise du travail après un cancer du sein

La réintégration professionnelle après une absence pour raison de santé est une composante importante du processus de guérison. En effet, le retour au travail améliore la QdV de beaucoup de patients cancéreux. Les patients voient souvent leur retour dans le monde du travail comme une preuve d'un rétablissement complet.

Roelen et al. ont publié récemment un article sur la reprise du travail après un cancer [193]. 5074 patients ont été inclus quelque soit la localisation tumorale. Deux ans après le diagnostic, 73% des patients ont repris leur activité professionnelle à temps plein. Les patients atteints d'un cancer du poumon ont l'arrêt de

travail le plus long et seulement 45 % d'entre eux reprennent une activité professionnelle à temps plein. La durée de l'arrêt de travail dépend également de l'âge et du sexe. Spelten et al. ont étudié également la reprise du travail chez des patients cancéreux et la relation entre la fatigue associée au cancer et le retour dans la vie active [194]. Dans cette étude, 64 % des patients sont retournés au travail 18 mois après le début de leur arrêt de maladie. La fatigue mesurée 6 mois après le début de l'arrêt maladie a été retrouvée comme facteur prédictif d'un retour au travail plus tardif.

Les facteurs influençant le maintien dans l'emploi d'une personne atteinte de cancer du sein sont liés d'une part à la maladie et aux traitements entrepris, et d'autre part au travail. En effet, l'arrêt de travail est plus ou moins long en fonction de la localisation et du stade : court pour une tumorectomie, il peut se prolonger en cas de tumeur avancée nécessitant curage ganglionnaire, chimiothérapie, radiothérapie et reconstruction secondaire. Les articles étudiant la reprise du travail chez les patientes atteintes d'un cancer du sein retrouvent des taux de retour au travail variant entre 64 à 88%, cette variation s'explique principalement par des différences de recul de ces études (entre 3 mois et 3 ans) [194-199]. Dans notre étude, 57,2% de l'échantillon travaillait avant l'annonce du diagnostic de cancer. 54,3% des patientes ont repris le travail un an après la chirurgie, dont 75% pour les patientes non traitées par chimiothérapie et 49,2% pour les patientes traitées par chimiothérapie. La durée moyenne de l'arrêt de maladie était de 9,8 mois, cet arrêt était plus court pour les patientes sans chimiothérapie (7,8 mois) que pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante (10,4 mois). Les facteurs prédictifs de ce retour à la vie active ont fait l'objet de plusieurs études. Fantoni et al. ont étudié le retour au travail de 379 femmes traitées pour un cancer de sein [199]. Cette étude française a montré que, 3 ans après le diagnostic, 82,1% des patientes qui travaillaient avant la découverte de leur cancer, ont repris une activité professionnelle, dont 38% à temps partiel. La durée moyenne de l'arrêt de maladie était de 10,8 mois. Parmi ces patientes, 85% ont récupéré leur ancien poste mais 8 % d'entre elles estimaient que ce poste n'était plus adéquat à leur situation et 15% ont changé de poste en restant dans la même entreprise. Concernant les symptômes ou difficultés rencontrés lors de la reprise du travail, 77% des patientes souffraient de fatigue et de douleur, 41% avaient des problèmes de concentration et 17% des patientes ont estimé qu'elles manquaient de soutien de la part de leurs collègues et/ou employeur. L'analyse multivariée a montré qu'un âge plus avancé, un niveau d'éducation plus faible, la réalisation d'une chimiothérapie, et/ou d'une radiothérapie, la présence d'un lymphoedème, un faible soutien social de la part des collègues à la fin des traitements et des contraintes psychologiques et organisationnelles du poste occupé avant l'arrêt limitaient et retardaient la reprise du travail. Il serait intéressant d'étudier si dans notre étude, la fatigue représente un facteur prédictif d'une reprise de l'activité professionnelle plus tardive et quels sont les autres déterminants de cette reprise.

Les études interventionnelles ayant comme critère de jugement le retour au travail sont rares. Une revue de la littérature a trouvé seulement 4 articles mesurant l'effet d'interventions telles que des séances d'exercices physiques et des entretiens psychologiques sur le retour au travail [200] et 3 de ces 4 articles

ont été publiés avant 1990. Cependant, peu de littérature concernant la reprise d'une activité professionnelle pendant et/ou après les traitements pour un cancer du sein confirme que des recherches observationnelles devraient être menées sur les déterminants influençant un retour au travail plus fréquent pour pouvoir ensuite mener des études interventionnelles.

3.5.3.3 *Prise en charge de la fatigue associée au cancer*

Comme nous l'avons vu au cours de cette étude, la fatigue est très présente avant, pendant et après les traitements d'un cancer du sein invasif. L'étude finale de ces déterminants a pour but ultime de mieux traiter ce symptôme. En relation avec nos résultats, nous pouvons émettre plusieurs possibilités de prise en charge de ce symptôme. Selon la littérature, la prise en charge de la fatigue associée au cancer comporte des interventions pharmacologiques ou non pharmacologiques [80, 201, 202].

Les interventions pharmacologiques

-En se basant sur les données de la littérature, la fatigue semble être associée entre autres aux troubles dépressifs et à la douleur [113, 114]. Dans notre étude, nous avons pu remarquer que les patientes très anxieuses en général (anxiété-trait) présentaient une importante fatigue avant, pendant et après les traitements. De même, les douleurs ont été retrouvées comme déterminant d'une forte fatigue après la chirurgie et à la fin de la chimiothérapie. L'usage de psychotropes dans le cadre de désordres dépressifs ou de difficultés psychologiques est maintenant bien documenté en oncologie et synthétisé dans plusieurs revues de la littérature [203]. La prise en charge du patient déprimé en cancérologie est possible grâce à un dépistage précoce préalable à un traitement médicamenteux et psychothérapeutique adapté. L'efficacité des antidépresseurs a été démontrée dans les troubles dépressifs caractérisés sévères. Plusieurs études ont montré l'intérêt de l'utilisation des antidépresseurs dans le traitement des douleurs et des bouffées de chaleur [204]. Cependant, leur efficacité dans l'amélioration de la fatigue en cancérologie n'est pas encore démontrée [205].

- L'étude FATSEIN a montré que la fatigue mesurée à la fin de la chimiothérapie et un an après la chirurgie était fortement associée à l'apparition de troubles des fonctions cognitives. La prescription de psychostimulants tel que le méthylphénidate (Ritalin[®]) peut être efficace pour lutter contre la fatigue chez les patients dont une diminution de leur concentration et de leur vigilance ou lorsque des problèmes de sommeil sont observés [206]. Le méthylphénidate est une amphétamine qui augmente les capacités cognitives du patient. Man Far et al. ont étudié son efficacité sur la fatigue et les fonctions cognitives de patientes traitées par chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein mais leurs résultats étaient peu concluants [206]. Néanmoins, il existe très peu d'études contrôlées ayant évalué ce médicament dans cette indication.

Les interventions non pharmacologiques

- Comme cela a été démontré dans notre étude, l'activité physique joue un rôle important dans la fatigue associée au cancer du sein. Plusieurs revues de la littérature ont été réalisées dont l'objectif était d'étudier l'effet de l'activité physique dans la gestion de la fatigue associée au cancer. Certaines d'entre elles concernaient tout type de cancer [185, 207, 208] et d'autres étaient ciblées sur le cancer du sein [209, 210]. La revue de Cramp a analysé l'effet de la pratique d'une activité physique sur la fatigue à partir d'une population de patientes atteintes de cancer du sein (977 patientes issues de 18 études cliniques randomisées avec un nombre de patientes dans le groupe intervention variant de 1 à 82) et a montré une réduction de la fatigue en cas de pratique d'une activité physique (Cf. figure 9) [185]. Cette analyse incluait à la fois des patientes en cours de traitement et des patientes l'ayant terminé.

Analysis 2.1. Comparison 2 Fatigue: Breast cancer, Outcome 1 Exercise versus No intervention control. Post test means..

Review: Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults

Comparison: 2 Fatigue: Breast cancer

Outcome: 1 Exercise versus No intervention control. Post test means.

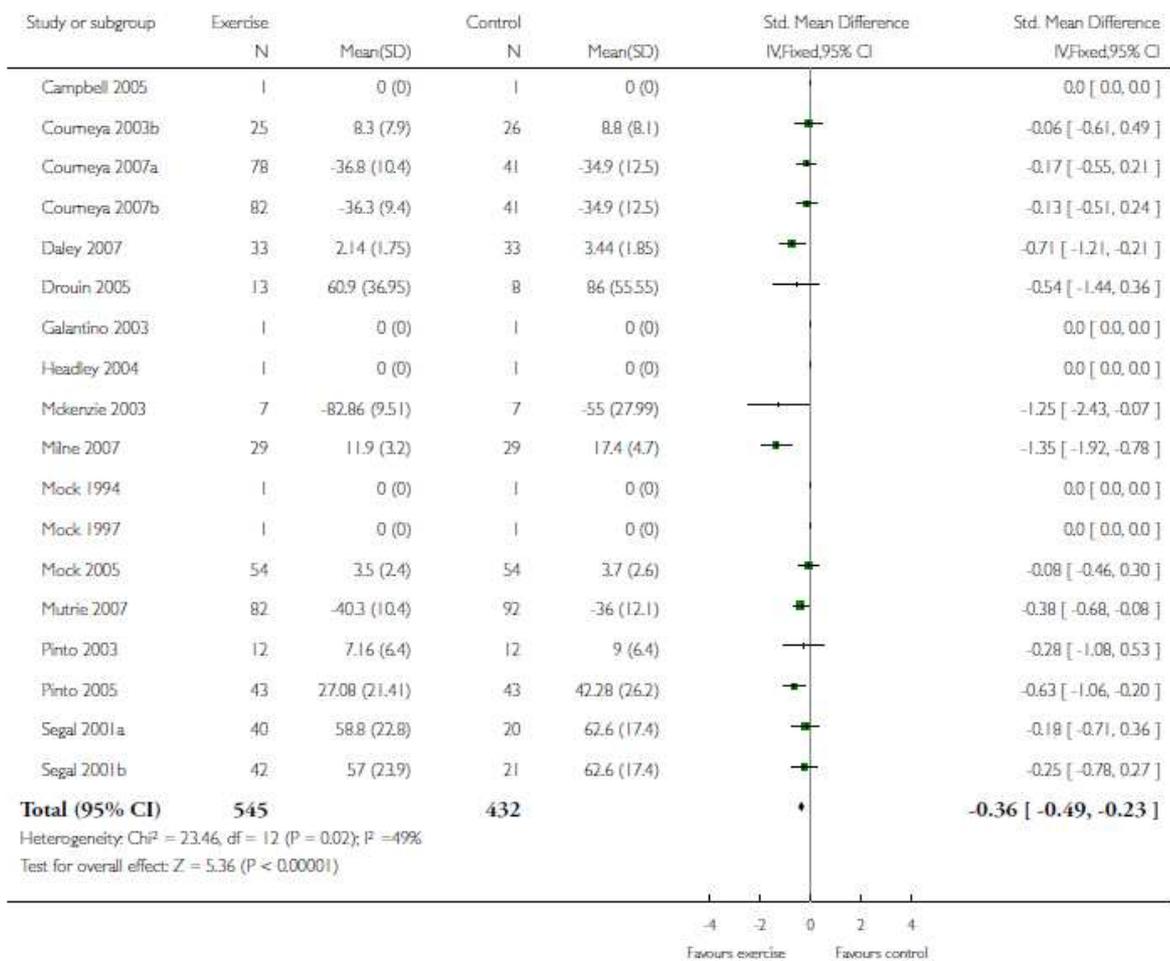


Figure 9 : Analyse issue de la revue de la littérature de Cramp et al (2008)

Concernant le type d'intervention, les activités mises en place varient d'une étude à une autre. La marche est souvent utilisée, elle présente un avantage de pouvoir s'appliquer à un grand nombre et d'être réalisable à peu près partout. Des séances d'exercices physiques tels que l'aérobic, le stretching ou la gymnastique douce ont également été testées (par exemple, étude de Courneya 2007a et 2007b [172]). Les méthodes de relaxation (par exemple le Tai Chi dans l'étude de Galantino et al. 2003 [211]) ont également été étudiées pour gérer la fatigue associée au cancer. De même, lors du dernier congrès de l'American Society of Clinical Oncology de Chicago (2010), une étude américaine intitulée YOCAS (pour Yoga for Cancer Survivors), a montré que chez 410 patients traités pour un cancer à un stade précoce, la pratique du yoga permettait de lutter contre la fatigue [212]. En effet, selon leurs résultats, le yoga permettrait d'améliorer le sommeil et ainsi de réduire la fatigue des patients atteints d'un cancer.

Autrement dit, il semble bien que l'activité physique représente un moyen efficace pour lutter contre la fatigue associée au cancer. En effet des approches thérapeutiques non pharmacologiques, telles que la gestion du stress et l'augmentation de l'activité physique, sont maintenant recommandées. Néanmoins, ces études randomisées réalisées comportent souvent un faible nombre de patientes. De plus, le moment et la durée de l'intervention méritent encore à être étudiés. En effet, la prise en charge de la fatigue par la pratique d'une activité physique durant une chimiothérapie soulève quelques interrogations comme le problème de la durée optimale de l'intervention nécessaire. En effet, peu d'études ont étudié la durée minimale de l'intervention nécessaire pour observer un effet bénéfique sur la fatigue. Mock et al. ont montré dans leur étude qu'un programme d'exercices physiques d'environ 6 semaines était suffisant pour observer des changements significatifs au niveau des symptômes reportés par des patientes atteintes d'un cancer du sein et en cours de radiothérapie [213].

- Dans notre étude, une association entre perturbations du sommeil et fatigue avant le début des traitements adjuvants a été retrouvée. La fatigue et les problèmes de sommeil sont significativement associés dans plusieurs autres études [161, 214]. C'est pourquoi des thérapies dont l'objectif est d'améliorer la qualité du sommeil des patientes atteintes d'un cancer du sein en cours de traitement ou considérées guéries se sont développées ces 10 dernières années [215-218].

- Les autres mesures non pharmacologiques proposées regroupent également des mesures nutritionnelles telles que les suppléments diététiques hyperprotéinés, une bonne hydratation et les traitements vitaminiques mais ces propositions n'ont pas été évaluées scientifiquement [219]. De nouvelles orientations non pharmacologiques se développent telles que l'étude du ginseng, plante largement utilisée en Asie pour augmenter la vitalité, soulevant l'intérêt de quelques chercheurs comme alternative naturelle de lutte contre la fatigue liée au cancer [220]. Dans notre étude, la prise de traitements homéopathiques pendant le traitement a été retrouvée chez 21 % des patientes ayant répondu à la question « *Avez-vous pris*

au cours de votre traitement des médicaments non déclarés auprès de votre médecin ? (ex : Ginseng, suppléments vitaminiques) ». L'analyse finale de l'étude FATSEIN, permettra d'étudier la relation entre la prise de traitements homéopathiques et l'évolution de la fatigue en cours d'un cancer du sein.

PARTIE 4
CONCLUSION

PARTIE 4 : CONCLUSION et PERSPECTIVES

Depuis quelques années, la mesure de la QdV dans le domaine de la santé se généralise. Les publications concernant les mesures de statut de santé, de santé perçue, sont de plus en plus nombreuses. Différentes expressions sont utilisées : « bien-être », « qualité de vie », « santé perceptuelle et satisfaction de vie » ; elles sont souvent employées indifféremment, car il s'agit d'un domaine récent d'investigations dont le vocabulaire n'est pas complètement clarifié.

L'objectif de la cancérologie n'est plus seulement de guérir ou de prolonger la vie, mais aussi de préserver ou d'améliorer la QdV dans ses différentes composantes. Si l'on veut étudier la QdV d'un groupe de patients affectés de la même pathologie ou recevant le même traitement et procéder à des comparaisons, **seule l'utilisation de questionnaires standardisés et une étude bien menée** aboutissent à une évaluation statistique permettant une appréciation rigoureuse. Nous avons essayé d'aborder ces deux points par un premier travail méthodologique sur la validation des propriétés psychométriques de deux questionnaires de QdV spécifiques du CCR et par un second travail thématique avec la mise en place d'une étude de cohorte prospective de patientes atteintes d'un cancer du sein.

Travail méthodologique : Validation des propriétés psychométriques de 2 auto-questionnaires spécifiques du cancer colorectal

L'élaboration des questionnaires doit répondre à des exigences précises : les questions posées doivent correspondre aux problèmes envisagés et les tests utilisés avoir la sensibilité et la spécificité nécessaires.

Parmi les différents questionnaires mesurant la QdV chez les patients atteints d'un cancer colique ou rectal, deux auto-questionnaires comprenant des questions spécifiques pour ces deux localisations présentaient un intérêt particulier et étaient disponibles en français : le questionnaire européen QLQ-CR38 et le questionnaire américain FACT-C. La qualité de traduction en langue française et l'adaptation culturelle avaient été testées sur un faible nombre de patients, ce qui n'était pas suffisant pour utiliser ces questionnaires car l'ensemble des propriétés psychométriques de ces questionnaires n'avait pas été vérifié, en particulier la validité et la fiabilité. Or ces deux propriétés sont indispensables pour que le questionnaire soit fiable. C'est pourquoi, notre premier travail de recherche a consisté à étudier la validité des propriétés psychométriques de ces questionnaires dans leur version française en termes de structure des domaines, de validité, de fiabilité, de reproductibilité et de sensibilité aux changements. L'étude a permis de mettre

en évidence la validité du FACT-C et les limites du QLQ-CR38 [221]. Une mise à jour de ce dernier a été réalisée depuis ce travail, réduisant ainsi le nombre d'items à 29 (QLQ-CR29) et l'étude de ses propriétés psychométriques a montré que ce questionnaire était beaucoup plus fiable que son ancienne version [222]. Actuellement, il est recommandé d'utiliser le QLQ-C30 suivi de son module QLQ-CR29 pour étudier la QdV des patients atteints d'un CCR.

Travail thématique : Etude FATSEIN

Cette étude nous a permis d'apporter de nombreuses précisions quant à la manière dont les patientes vivent les traitements du cancer du sein invasif, et aussi de mieux comprendre ce qui influe sur leur fatigue.

Fatigue et traitements du cancer du sein invasif

Les résultats préliminaires de notre étude confirment que la fatigue associée au cancer du sein varie dans le temps et selon le traitement. Nos résultats suggèrent que celle-ci suit une trajectoire assez linéaire et augmente au cours des traitements pour ensuite diminuer graduellement. Néanmoins, cette fatigue n'est pas significativement plus élevée chez les patientes traitées par chimiothérapie. Ces résultats doivent être confirmés lors de l'analyse finale de l'étude réalisée avec la totalité des patientes incluses.

Perspectives en recherche :

- Analyse finale de l'étude FATSEIN avec l'ensemble des patientes incluses et suivies pendant deux ans. Ce recul de 2 ans permettra de comparer la fatigue des patientes 2 ans après leur opération en fonction des traitements adjuvants reçus. Lindley et al. ont montré que 2 à 5 ans après les traitements, aucune différence de fatigue n'a été retrouvée chez des patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante par rapport à celles ayant reçu une radiothérapie postopératoire [223]. Mast et al. ne confirment pas ces résultats en montrant dans son échantillon une fatigue significativement plus importante pour les patientes traitées par chimiothérapie [183]. Néanmoins ces résultats proviennent d'études réalisées il y a plus de 10 ans.
- Intégrer le phénomène de « Response Shift » dans d'autres études longitudinales pour éviter de sous-estimer l'effet des traitements adjuvants (Cf paragraphe 3.5.2 Forces et faiblesses de l'étude).
- Etudier l'effet des modalités d'administration de la chimiothérapie sur la fatigue: l'évolution de la fatigue dépend des médicaments utilisés et des modalités d'administration [224]. Notre étude analyse l'évolution de la fatigue en fonction des protocoles de chimiothérapie, et toutes les patientes ont été traitées par perfusions. D'autres recherches concernant l'effet des différentes modalités d'administration de la chimiothérapie (voie orale, doses fractionnées) sur la fatigue pourraient être envisagées.

- Mesurer la fatigue au moment des cures de chimiothérapie mais également dans les jours suivants l'administration de la chimiothérapie : Selon la littérature, la fatigue est souvent maximale peu de temps après l'administration de la chimiothérapie et diminue nettement à distance de l'injection [125, 167, 190]. Cette répartition dans le temps pose la question du « timing » correct pour les études [167]. Nos résultats ont montré une accumulation de la fatigue au cours de la chimiothérapie adjuvante. La fatigue doit donc être vue et étudiée comme un phénomène plutôt cyclique avec des fortes variations à l'intérieur d'un cycle de traitement et non comme un problème permanent et invariable décrit selon certains auteurs [125, 166, 167]. Pour des raisons logistiques, nous avons décidé d'analyser la fatigue le jour de l'administration des protocoles de chimiothérapie. Mais la fatigue présente les jours suivants l'administration des médicaments devrait également être analysée dans d'autres recherches. Cependant, une attention particulière doit être portée concernant la « période étudiée » dans les questionnaires utilisés. Par exemple, pour le QLQ-C30, les questions portent sur la semaine passée.

- Comparer la fatigue associée au cancer à celle retrouvée en population générale : la fatigue est un symptôme courant dans la population générale exempte de maladie. Elle touche, selon différentes études, entre 11,4% et 27% de la population [225-227]. Notre étude ne traite que de la fatigue présente chez les femmes atteintes d'un cancer du sein et ne tient pas compte de celle retrouvée dans la population générale. Une approche serait de comparer les niveaux de fatigue avant, pendant et après les traitements ainsi que les déterminants de la fatigue retrouvés dans notre échantillon avec ceux d'un groupe de femmes en bonne santé. Quelques études mesurant la fatigue chez des patientes atteintes ou ayant été atteintes d'un cancer du sein possèdent un groupe « témoin » soit de femmes atteintes d'une anomalie mammaire non cancéreuse, soit de femmes sans pathologie mammaire [228-231]. Une étude a montré que l'intensité de la fatigue chez des patientes au diagnostic de cancer du sein était significativement plus importante que chez des femmes en bonne santé [126]. Jacobsen et al. ont retrouvé une fatigue plus importante chez des patientes recevant une chimiothérapie adjuvante par rapport à un groupe de femmes en bonne santé [125]. Enfin, Brockel et al. ont comparé la fatigue de patientes ayant terminé une chimiothérapie adjuvante depuis plus d'un an à celle de femme sans antécédent de cancer et ont montré une fatigue plus importante chez les patientes [105], mais ce dernier résultat n'a pas été confirmé par Bower et al. qui ont comparé la fatigue des patientes 3 ans après le diagnostic de cancer avec celle de la population générale et cela malgré un très grand nombre de patientes (1 957 patientes) [78]. Néanmoins, peu d'études françaises ont mesuré la prévalence de la fatigue chez des patientes atteintes de cancer du sein et en population générale.

- Définir la différence cliniquement significative pour pouvoir interpréter les différences de scores de fatigue dans une population de patientes atteintes de cancer du sein.

Perspectives en santé publique:

Il a été montré qu'une bonne information de la maladie et des effets des traitements administrés permet une meilleure gestion des effets secondaires par la malade et la connaissance de certains facteurs favorisant la fatigue permet aux patientes de mieux les éviter [232, 233]. En effet, l'éducation thérapeutique en oncologie vise à renforcer l'implication du patient dans la gestion de sa maladie et de ses traitements [234]. En France, ces programmes sont peu développés contrairement aux pays anglo-saxons [234]. Des expériences pilotes ont montré la capacité de programmes d'éducation en oncologie à mieux contrôler les effets secondaires [235]. Pour la fatigue, une étude randomisée menée chez des femmes traitées pour un cancer du sein en situation adjuvante a montré l'efficacité à court terme des programmes d'éducation pour aider les patientes à prendre en charge et accepter la fatigue liée au traitement [236]. Aux USA, la prise en charge de la fatigue est l'objet de recommandations de pratique du National Comprehensive Cancer Network [237]. Les recommandations préconisent une évaluation systématique de la fatigue en cours de traitement et des interventions de type éducation thérapeutique (patient/family education and counselling) pour les patients présentant une fatigue légère ou modérée. En France, un livret d'information « Cancer et Fatigue » destiné aux patients et à leurs proches a été élaboré en 2005. Ce guide s'inscrit dans le projet SOR SAVOIR PATIENT (Standards, Options et recommandations pour le Savoir des Patients) mené par la FNCLCC [238].

Les perspectives en santé publique seraient de :

- Développer des études d'interventions psycho-éducatives, focalisées sur l'information et l'éducation pour aider les patientes à prendre en charge et accepter la fatigue liée au traitement.
- Développer des études d'interventions cognitivo-comportementales (relaxation...).

Recommandations en clinique :

- Une bonne information sur maladie et les effets des traitements administrés tels que la fatigue par les professionnels de santé permettrait une meilleure gestion des effets secondaires par la patiente et la connaissance de certains facteurs favorisant la fatigue permettrait aux patientes de mieux les éviter [232, 233]. Le guide SOR « Fatigue et Cancer » permet d'offrir aux professionnels de santé une base d'informations synthétiques et validées afin de mieux communiquer avec la patiente [238].

Facteurs associés à la fatigue

Tout d'abord, nous avons constaté que la fatigue induite par une chirurgie est principalement expliquée par des facteurs psychologiques (niveau d'optimisme, anxiété), par le niveau de fatigue préopératoire, par la dégradation de la QdV de la patiente et par la diminution de ces activités quotidiennes après l'opération.

Nos résultats d'analyses transversales suggèrent également qu'une forte fatigue avant, pendant et après les traitements est significativement associée à une mauvaise QdV et cela principalement dans les domaines des fonctions physiques (bien-être physique, activités quotidiennes) et cognitives (problèmes de concentration et de mémorisation). D'autres auteurs confirment nos résultats [69, 78, 147] et certains ont même montré que la fatigue était le facteur influençant le plus la QdV des patientes traitées par chimiothérapie adjuvante [148]. Néanmoins, nos résultats montrent que les domaines du bien-être social et émotionnel interviennent peu dans l'expression de la fatigue associée au cancer du sein.

Un article publié en 2010 insiste sur l'importance de mesurer les facteurs psychologiques (anxiété, dépression, optimisme...) avant la chirurgie mammaire car ces facteurs sont souvent considérés comme de potentiels facteurs prédictifs de l'apparition après la chirurgie de certains symptômes tels que la fatigue [163]. Avant cette date, peu d'articles ont étudié les traits de personnalité des patientes avant tout traitement. Nos premiers résultats corroborent cette hypothèse.

De plus, l'effet bénéfique de l'activité physique sur la fatigue a été démontré.

Enfin, nos résultats suggèrent un effet négatif des protocoles de chimiothérapie à base de taxanes sur la fatigue par l'intermédiaire de ses effets secondaires (douleurs).

Perspectives en recherche :

- Analyse finale de l'étude FATSEIN avec l'ensemble des patientes incluses et suivies pendant deux ans.
- Rechercher les déterminants de la fatigue chez les femmes en population générale et les comparer à ceux retrouvées dans une population de patientes atteintes de cancer du sein. Cette recherche permettra d'identifier les déterminants de la fatigue ressentie en général (hors contexte de maladie) de ceux associée à une fatigue induite par la maladie.

Perspectives en santé publique:

- Développer des études d'interventions afin d'étudier l'effet de l'activité physique sur la fatigue. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux en connaître le bénéfice et préciser les modalités optimales.

Cela induit plusieurs questions :

- Quelle est la durée minimale de l'intervention nécessaire pour observer un effet bénéfique ?
- Quelle est la fréquence optimale des séances?
- Et quel est le type d'activité le plus adapté pour observer un effet bénéfique de l'intervention sur la fatigue (marche, relaxation ou activité physique plus intense) ?

- Etudier l'effet de la fatigue sur la reprise du travail : En France, l'Institut National du Cancer a lancé un appel à projet en 2006 pour une recherche sur le thème: «*Situation de travail et trajectoires professionnelles des actifs atteints de cancer*». Effectivement, pour près d'une personne sur deux atteintes

d'un cancer ayant moins de 65 ans, la question du maintien dans l'emploi ou du retour à la vie active est devenue fréquente. Les premiers résultats de recherches menées à la suite de cet appel à projets sur le thème « Cancer et travail » ont été présentés fin 2010 à l'occasion du colloque « *Cancer et travail : où en est-on ?* ». Ces travaux ont explorés les répercussions de la maladie et de ses traitements sur les situations d'emploi et de travail des personnes atteintes de cancer. Plusieurs équipes ont travaillé sur le cancer du sein, mais leurs résultats n'ont pas encore été publiés. Néanmoins, quelques remarques devront être prises en considération dans le cadre d'une future recherche. Premièrement, il serait intéressant d'observer la situation d'emploi des femmes à long terme. Cela impliquerait la réalisation d'une étude longitudinale du diagnostic jusqu'à au moins cinq ans plus tard, afin de s'assurer de la guérison complète ou de prendre en compte les effets d'une possible récurrence de la maladie sur l'emploi. Ensuite, il conviendrait d'identifier à partir de cette étude, les déterminants d'une reprise plus tardive de l'activité professionnelle après un cancer du sein et d'étudier la fatigue présente avant, pendant et après les traitements comme l'un de ces déterminants.

Recommandations en clinique :

Cette étude nous incite à émettre quelques recommandations pour diminuer l'incidence et l'évolution de cette fatigue associée au cancer :

- Dépister la fatigue avant tout traitement car la fatigue préopératoire est un facteur prédictif d'une forte fatigue postopératoire.
- Mesurer le niveau d'anxiété de la patiente pour permettre une prise en charge de celle-ci si son niveau est élevé (traitement pharmacologique de l'anxiété ou non-pharmacologique : exercices de relaxation, soutien psychologique, thérapie psycho-comportementale...).
- Proposer précocement une aide psychologique en présence de facteurs de risque.
- Dépister et traiter les douleurs pour les patientes traitées par taxanes.
- Inciter les patientes à continuer ou à pratiquer une activité physique de façon régulière.

PARTIE 5
BIBLIOGRAPHIE

PARTIE 5 : BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization: Primary Health Care. Report of International Conference of Primary Health Care. Alma-Ata. U.S.S.R. In. Geneva 1978.
2. Millat B: Mesure de la qualité de vie comme critère de jugement en chirurgie générale et digestive. *Ann Chir* 1997, 51(7):675-677.
3. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al: Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008, 56(3):159-175.
4. Ream E, Richardson A: Fatigue: a concept analysis. *Int J Nurs Stud* 1996, 33(5):519-529.
5. Schipper H: Guidelines and caveats for quality of life measurement in clinical practice and research. *Oncology (Williston Park)* 1990, 4(5):51-57; discussion 70.
6. Levine S: The changing terrains in medical sociology: emergent concern with quality of life. *J Health Soc Behav* 1987, 28(1):1-6.
7. De Haes JC, van Knippenberg FC: The quality of life of cancer patients: a review of the literature. *Soc Sci Med* 1985, 20(8):809-817.
8. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995, 41(10):1403-1409.
9. Cella DF: Quality of life: concepts and definition. *J Pain Symptom Manage* 1994, 9(3):186-192.
10. Karnosky D, Burchenal J: Clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod Ce, ed. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press 1949:199-205.
11. 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(5):365-376.
12. Schraub S, Mercier M, Turkeltaub E, Fournier J: Mesure de la qualité de vie. *Bull Cancer* 1987, 74(3):297-305.
13. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res* 1993, 2(2):153-159.
14. Rodary C, Leplege A, Hill C: Evaluation de la qualité de vie dans la recherche clinique en cancérologie. *Bull Cancer* 1998, 85(2):140-148.
15. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G: Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001, 19(14):3385-3391.
16. Curt GA, Breitbart W, Cella D, et al: Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000, 5(5):353-360.
17. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer: www.fnclcc.fr
18. Minton O, Stone P: A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Ann Oncol* 2009, 20(1):17-25.
19. Leplège A MM, Marquis P: Analyse préliminaire des propriétés psychométriques de la version française d'un questionnaire international de mesure de qualité de vie : le MOS SF-36 (version 1.1). *Rev Epidém et Santé Publ* 1995, 43:371-379.
20. Ware JE, Jr., Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992, 30(6):473-483.
21. Ware JE SK, Kosinski M, Gandek B: SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. In. Boston: The Health Institute; 1993.
22. Bergner M: The Sickness Impact Profile (SIP). In: Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. Wenger N.K., Mattson M.E., Furberg C.D., eds. New York: Le Jacq, 1984, 152:334-341.

23. Chwalow AJ, Lurie A, Bean K, et al: A French version of the Sickness Impact Profile (SIP): stages in the cross cultural validation of a generic quality of life scale. *Fundam Clin Pharmacol* 1992, 6(7):319-326.
24. Hunt SM, McKenna SP: *The Nottingham Health Profile User's Manual*. Manchester: Galen Research and Consultancy 1991.
25. Zigmund A.S. SRP: The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983, 67:361-370.
26. De Haes JC, van Knippenberg FC, Neijt JP: Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. *Br J Cancer* 1990, 62(6):1034-1038.
27. Williams A: EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy* 1990, 16(3):199-208.
28. Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M: Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer: development and validation. *J Clin Oncol* 1984, 2(5):472-483.
29. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al: The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993, 11(3):570-579.
30. Mercier M, Schraub S: Qualité de vie: Quels outils de mesure? 27es journées de la SFSPM 2005:418-423.
31. Kessler RC, Mroczek DK: Some methodological issues in the development of quality of life measures for the evaluation of medical interventions. *J Eval Clin Pract* 1996, 2(3):181-191.
32. Hays RD, Morales LS, Reise SP: Item response theory and health outcomes measurement in the 21st century. *Med Care* 2000, 38(9 Suppl):II28-42.
33. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, et al: The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2010, 63(7):737-745.
34. Cronbach LJ: Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951, 16(3):297-334.
35. Campbell DT, Fiske DW: Convergent and discriminant validation by the multitrait-multimethod matrix. *Psychol Bull* 1959, 56(2):81-105.
36. A. Leplège, Coste J: *Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie : méthodes et applications* Estem edn; 2001.
37. Ware JE: Conceptualization and measurement of health-related quality of life: comments on an evolving field. *Arch Phys Med Rehabil* 2003, 84(4 Suppl 2):S43-51.
38. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D: Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993, 46(12):1417-1432.
39. Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, et al: International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res* 1992, 1(5):349-351.
40. Cook DJ, Guyatt GH, Juniper E, et al: Interviewer versus self-administered questionnaires in developing a disease-specific, health-related quality of life instrument for asthma. *J Clin Epidemiol* 1993, 46(6):529-534.
41. WHOQOL Study Protocol In.: Division of Mental Health World Health Organization; 1993.
42. Bucquet D, Condon S: L'indicateur de Santé Perceptuelle de Nottingham, French Version, In the European Group for Quality of Life and Health Measurement ed. In: *European Guide to the Nottingham Health Profile, ESCUBASE*. Montpellier; 1992.
43. Bullinger M, Alonso J, Apolone G, et al: Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. *International Quality of Life Assessment*. *J Clin Epidemiol* 1998, 51(11):913-923.
44. Dewolf L, Koller M, G.Velikova, Johnson C, Scott N, Bottomley A: on behalf of the EORTC Quality of Life Group, EORTC Quality of Life Group Translation Procedure (3th edition). In: Brussels: EORTC Quality of Life Group Publication; 2009.
45. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB: Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000, 25(24):3186-3191.
46. Guyatt G, Feeny D, Patrick D: Issues in quality-of-life measurement in clinical trials. *Control Clin Trials* 1991, 12(4 Suppl):81S-90S.

47. Williams A: QALYS and ethics: a health economist's perspective. *Soc Sci Med* 1996, 43(12):1795-1804.
48. Cohen J: Preferences, needs and QALYs. *J Med Ethics* 1996, 22(5):267-272.
49. Cohen BJ: Assigning values to intermediate health states for cost-utility analysis: theory and practice. *Med Decis Making* 1996, 16(4):376-385.
50. Hill C, Doyon F: [The frequency of cancer in France in year 2002, and trends since 1968]. *Bull Cancer* 2006, 93:7-11.
51. Ganry O, Boche T: [Prevention practices and cancer screening among general practitioners in Picardy (France)]. *Bull Cancer* 2004, 91(10):785-791.
52. Faivre J, Grosclaude P, Launoy G, Arveux P, Raverdy N, Menegoz F, Pienkowski P, Schaffer P, Daures JP, De Vathaire F: [Digestive cancers in France. Geographic distribution and estimation of national incidence]. *Gastroenterol Clin Biol* 1997, 21(3):174-180.
53. Heald RJ: Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: a Scandinavian consensus. *Br J Surg* 1995, 82(10):1297-1299.
54. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK: Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998, 133(8):894-899.
55. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M: Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *Jama* 2000, 284(8):1008-1015.
56. Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997, 336(14):980-987.
57. Cella DF, Tulsky DS: Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement. *Cancer Invest* 1993, 11(3):327-336.
58. Donovan K, Sanson-Fisher RW, Redman S: Measuring quality of life in cancer patients. *J Clin Oncol* 1989, 7(7):959-968.
59. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995, 333(22):1456-1461.
60. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al: The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998, 339(14):941-946.
61. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998, 351(9114):1451-1467.
62. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005, 365(9472):1687-1717.
63. Schou I, Ekeberg O, Sandvik L, Hjermsstad MJ, Ruland CM: Multiple predictors of health-related quality of life in early stage breast cancer. Data from a year follow-up study compared with the general population. *Qual Life Res* 2005, 14(8):1813-1823.
64. Nagel GC, Schmidt S, Strauss BM, Katenkamp D: Quality of life in breast cancer patients: a cluster analytic approach. Empirically derived subgroups of the EORTC-QLQ BR 23--a clinically oriented assessment. *Breast Cancer Res Treat* 2001, 68(1):75-87.
65. Conde DM, Pinto-Neto AM, Cabello C, Santos-Sa D, Costa-Paiva L, Martinez EZ: Quality of life in Brazilian breast cancer survivors age 45-65 years: associated factors. *Breast J* 2005, 11(6):425-432.
66. Casso D, Buist DS, Taplin S: Quality of life of 5-10 year breast cancer survivors diagnosed between age 40 and 49. *Health Qual Life Outcomes* 2004, 2:25.
67. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, et al: Quality of life of long-term survivors of breast cancer and lymphoma treated with standard-dose chemotherapy or local therapy. *J Clin Oncol* 2005, 23(19):4399-4405.
68. Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP, et al: Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2001, 92(5):1288-1298.

69. Broeckel JA, Jacobsen PB, Balducci L, Horton J, Lyman GH: Quality of life after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000, 62(2):141-150.
70. Hartl K, Janni W, Kastner R, et al: Impact of medical and demographic factors on long-term quality of life and body image of breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003, 14(7):1064-1071.
71. Mandelblatt J, Figueiredo M, Cullen J: Outcomes and quality of life following breast cancer treatment in older women: when, why, how much, and what do women want? *Health Qual Life Outcomes* 2003, 1:45.
72. Fehlaue F, Tribius S, Mehnert A, Rades D: Health-related quality of life in long term breast cancer survivors treated with breast conserving therapy: impact of age at therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005, 92(3):217-222.
73. Wenzel LB, Fairclough DL, Brady MJ, Cet al: Age-related differences in the quality of life of breast carcinoma patients after treatment. *Cancer* 1999, 86(9):1768-1774.
74. Bennett B, Goldstein D, Lloyd A, Davenport T, Hickie I: Fatigue and psychological distress--exploring the relationship in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer* 2004, 40(11):1689-1695.
75. Broeckel JA, Thors CL, Jacobsen PB, Small M, Cox CE: Sexual functioning in long-term breast cancer survivors treated with adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2002, 75(3):241-248.
76. Kim SH, Son BH, Hwang SY, et al: Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2008, 35(6):644-655.
77. Lee CO: Quality of life and breast cancer survivors. *Psychosocial and treatment issues. Cancer Pract* 1997, 5(5):309-316.
78. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR: Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000, 18(4):743-753.
79. Moore HC: Impact on quality of life of adjuvant therapy for breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2007, 9(1):42-46.
80. Stone PC, Minton O: Cancer-related fatigue. *Eur J Cancer* 2008, 44(8):1097-1104.
81. Cella D: Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Semin Oncol* 1998, 25(3 Suppl 7):43-46.
82. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al: Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin Hematol* 1997, 34(3 Suppl 2):4-12.
83. McPherson K, Steel CM, Dixon JM: ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *Bmj* 2000, 321(7261):624-628.
84. Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V: Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer* 2009, 100(3):538-544.
85. Beral V: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003, 362(9382):419-427.
86. Allen NE, Beral V, Casabonne D, et al: Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst* 2009, 101(5):296-305.
87. Doridot V, Nos C, Aucouturier JS, Sigal-Zafrani B, Fourquet A, Clough KB: [Breast-conserving therapy of breast cancer]. *Cancer Radiother* 2004, 8(1):21-28.
88. Patani NR, Dwek MV, Douek M: Predictors of axillary lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2007, 33(4):409-419.
89. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998, 352(9132):930-942.
90. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992, 339(8784):1-15.
91. Namer M, Gligorov J, Luporsi E, Serin D: Cancer du sein: Recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence. *Oncologie* 2005, 7:342-379.
92. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007, 18(7):1133-1144.

93. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al: Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006, 24(36):5664-5671.
94. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 352(22):2302-2313.
95. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353(16):1673-1684.
96. Slamon DJ, Romond EH, Perez EA: Advances in adjuvant therapy for breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006, 4(3):suppl 1, 4-9; discussion suppl 10; quiz 12 p following suppl 10.
97. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al: Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005, 23(31):7811-7819.
98. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000, 355(9217):1757-1770.
99. Sjovall K, Strombeck G, Lofgren A, Bendahl PO, Gunnars B: Adjuvant radiotherapy of women with breast cancer - information, support and side-effects. *Eur J Oncol Nurs* 2010, 14(2):147-153.
100. Ananian P, Protiere C, Tallet A, Arnaud S, Julian-Reynier C, Houvenaeghel G: Reconstructions mammaires apres mastectomie pour cancer du sein: quelles indications retenir? *Ann Chir* 2004, 129(4):192-202.
101. *Survie des patients atteints de cancer en France : étude des registres du réseau FRANCIM*. Éd Springer, 2007.
102. Huiart L, Bardou VJ, Puig B, Maraninchi D: Amelioration de la survie apres cancer du sein: analyse d'une cohorte de 5,722 patientes traitees de 1975 a 2003 dans un centre de lutte contre le cancer. *Bull Cancer* 2006, 93(4):391-399.
103. Irvine DM, Vincent L, Graydon JE, Bubela N: Fatigue in women with breast cancer receiving radiation therapy. *Cancer Nurs* 1998, 21(2):127-135.
104. Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R: Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *J Behav Med* 1998, 21(1):1-18.
105. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH: Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998, 16(5):1689-1696.
106. Servaes P, Verhagen C, Bleijenbergh G: Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002, 38(1):27-43.
107. Stone P, Richards M, Hardy J: Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1998, 34(11):1670-1676.
108. Piper BF, Lindsey AM, Dodd MJ: Fatigue mechanisms in cancer patients: developing nursing theory. *Oncol Nurs Forum* 1987, 14(6):17-23.
109. Richardson A: Fatigue in cancer patients: a review of the literature. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1995, 4(1):20-32.
110. Servaes P, Verhagen S, Bleijenbergh G: Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol* 2002, 13(4):589-598.
111. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, et al: NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology (Williston Park)* 2000, 14(11A):151-161.
112. De Jong N, Courtens AM, Abu-Saad HH, Schouten HC: Fatigue in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a review of the literature. *Cancer Nurs* 2002, 25(4):283-297; quiz 298-289.
113. Eversley R, Estrin D, Dibble S, Wardlaw L, Pedrosa M, Favila-Penney W: Post-treatment symptoms among ethnic minority breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2005, 32(2):250-256.
114. Badger T, Segrin C, Meek P, Lopez AM, Bonham E, Sieger A: Telephone interpersonal counseling with women with breast cancer: symptom management and quality of life. *Oncol Nurs Forum* 2005, 32(2):273-279.
115. Berger AM, Farr L: The influence of daytime inactivity and nighttime restlessness on cancer-related fatigue. *Oncol Nurs Forum* 1999, 26(10):1663-1671.
116. Tchen N, Juffs HG, Downie FP, et al: Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21(22):4175-4183.

117. Gelinas C, Fillion L: Factors related to persistent fatigue following completion of breast cancer treatment. *Oncol Nurs Forum* 2004, 31(2):269-278.
118. Caffo O, Amichetti M, Ferro A, Lucenti A, Valduga F, Galligioni E: Pain and quality of life after surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003, 80(1):39-48.
119. Debess J, Riis JO, Pedersen L, Ewertz M: Cognitive function and quality of life after surgery for early breast cancer in North Jutland, Denmark. *Acta Oncol* 2009, 48(4):532-540.
120. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H: Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *Jama* 2009, 302(18):1985-1992.
121. Nissen MJ, Swenson KK, Ritz LJ, Farrell JB, Sladek ML, Lally RM: Quality of life after breast carcinoma surgery: a comparison of three surgical procedures. *Cancer* 2001, 91(7):1238-1246.
122. Schnur JB, Hallquist MN, Bovbjerg DH, Silverstein JH, Stojceska A, Montgomery GH: Predictors of expectancies for post-surgical pain and fatigue in breast cancer surgical patients. *Pers Individ Dif* 2007, 42(3):419-429.
123. Berger AM, Walker SN: An explanatory model of fatigue in women receiving adjuvant breast cancer chemotherapy. [published erratum appears in *Nursing Research*, 50(3), 164] *Nursing Research* 2001, 50(1):42-52.
124. Donovan KA, Jacobsen PB, Andrykowski MA, et al: Course of fatigue in women receiving chemotherapy and/or radiotherapy for early stage breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2004, 28(4):373-380.
125. Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L, Lyman GH: Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. *J Pain Symptom Manage* 1999, 18(4):233-242.
126. Hann DM, Jacobsen PB, Azzarello LM, et al: Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory. *Qual Life Res* 1998, 7(4):301-310.
127. Smets EM, Visser MR, Willems-Groot AF, et al: Fatigue and radiotherapy: (A) experience in patients undergoing treatment. *Br J Cancer* 1998, 78(7):899-906.
128. Wratten C, Kilmurray J, Nash S, et al: Fatigue during breast radiotherapy and its relationship to biological factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 59(1):160-167.
129. Graydon JE: Women with breast cancer: their quality of life following a course of radiation therapy. *J Adv Nurs* 1994, 19(4):617-622.
130. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al: Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale. *Support Care Cancer* 2000, 8(3):215-222.
131. Cannon JG, Angel JB, Ball RW, Abad LW, Fagioli L, Komaroff AL: Acute phase responses and cytokine secretion in chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 1999, 19(6):414-421.
132. Greenberg DB, Gray JL, Mannix CM, Eisenthal S, Carey M: Treatment-related fatigue and serum interleukin-1 levels in patients during external beam irradiation for prostate cancer. *J Pain Symptom Manage* 1993, 8(4):196-200.
133. Geinitz H, Zimmermann FB, Stoll P, et al: Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 51(3):691-698.
134. Moore FD, VanDevanter SB, Boyden CM, Lokich J, Wilson RE: Adrenalectomy with chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer: objective and subjective response rates; duration and quality of life. *Surgery* 1974, 76(3):376-390.
135. Montazeri A: Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res* 2008, 27:32.
136. Byar KL, Berger AM, Bakken SL, Cetak MA: Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms, and quality of life. *Oncol Nurs Forum* 2006, 33(1):E18-26.
137. Browall M, Ahlberg K, Karlsson P, Danielson E, Persson LO, Gaston-Johansson F: Health-related quality of life during adjuvant treatment for breast cancer among postmenopausal women. *Eur J Oncol Nurs* 2008, 12(3):180-189.
138. Arndt V, Merx H, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H: Persistence of restrictions in quality of life from the first to the third year after diagnosis in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23(22):4945-4953.
139. Dow KH, Ferrell BR, Leigh S, Ly J, Gulasekaram P: An evaluation of the quality of life among long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996, 39(3):261-273.

140. Bleiker EM, Pouwer F, Van der Ploeg HM, Leer JW, Ader HJ: Psychological distress two years after diagnosis of breast cancer: frequency and prediction. *Patient Educ Couns* 2000, 40(3):209-217.
141. Millar K, Purushotham AD, McLatchie E, George WD, Murray GD: A 1-year prospective study of individual variation in distress, and illness perceptions, after treatment for breast cancer. *J Psychosom Res* 2005, 58(4):335-342.
142. Kornblith AB, Powell M, Regan MM, et al: Long-term psychosocial adjustment of older vs younger survivors of breast and endometrial cancer. *Psychooncology* 2007, 16(10):895-903.
143. Kroenke CH, Rosner B, Chen WY, Kawachi I, Colditz GA, Holmes MD: Functional impact of breast cancer by age at diagnosis. *J Clin Oncol* 2004, 22(10):1849-1856.
144. Bloom JR, Stewart SL, Chang S, Banks PJ: Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. *Psychooncology* 2004, 13(3):147-160.
145. Dorval M, Maunsell E, Deschenes L, Brisson J, Masse B: Long-term quality of life after breast cancer: comparison of 8-year survivors with population controls. *J Clin Oncol* 1998, 16(2):487-494.
146. Hartl K, Engel J, Herschbach P, Reinecker H, Sommer H, Friese K: Personality traits and psychosocial stress: quality of life over 2 years following breast cancer diagnosis and psychological impact factors. *Psychooncology*, 19(2):160-169.
147. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR: Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94(1):39-49.
148. Tchen N, Juffs HG, Downie FP, et al: Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21(22):4175-4183+.
149. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353(16):1659-1672.
150. Belkacemi Y, Gligorov J, Ozsahin M, et al: Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. *Ann Oncol* 2008, 19(6):1110-1116.
151. Gentile S, Delaroziere JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL: Validation of the French 'multidimensional fatigue inventory' (MFI 20). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003, 12(1):58-64.
152. 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(5):365-376.
153. Carver CS, Pozo-Kaderman C, Harris SD, et al: Optimism versus pessimism predicts the quality of women's adjustment to early stage breast cancer. *Cancer* 1994, 73(4):1213-1220.
154. Spielberger CD: *State-Trait Anxiety Inventory: a comprehensive bibliography.*: CA: Consulting Psychologists Press; 1989
155. Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L, et al: The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Educ Couns* 2007, 66(1):108-118.
156. Han J, Grothuesmann D, Neises M, Hille U, Hillemanns P: Quality of life and satisfaction after breast cancer operation. *Arch Gynecol Obstet* 2010, 282(1):75-82.
157. Pandey M, Thomas BC, Ramdas K, Ratheesan K: Early effect of surgery on quality of life in women with operable breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006, 36(7):468-472.
158. Rubin GJ, Hardy R, Hotopf M: A systematic review and meta-analysis of the incidence and severity of postoperative fatigue. *J Psychosom Res* 2004, 57(3):317-326.
159. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J: Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998, 16(1):139-144.
160. De Jong N, Candel MJ, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM: Course of mental fatigue and motivation in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2005, 16(3):372-382.
161. Ancoli-Israel S, Liu L, Marler MR, et al: Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2006, 14(3):201-209.

162. Berger AM, Farr LA, Kuhn BR, Fischer P, Agrawal S: Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2007, 33(4):398-409.
163. Montgomery GH, Schnur JB, Erbllich J, Diefenbach MA, Bovbjerg DH: Presurgery psychological factors predict pain, nausea, and fatigue one week after breast cancer surgery. *J Pain Symptom Manage* 2010, 39(6):1043-1052.
164. Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, Keller M, Busch R, Molls M: Fatigue in patients with adjuvant radiation therapy for breast cancer: long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004, 130(6):327-333.
165. Dhruva A, Dodd M, Paul SM, et al: Trajectories of fatigue in patients with breast cancer before, during, and after radiation therapy. *Cancer Nurs* 2010, 33(3):201-212.
166. Sitzia J, Huggins L: Side effects of cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) chemotherapy for breast cancer. *Cancer Pract* 1998, 6(1):13-21.
167. Berger AM: Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1998, 25(1):51-62.
168. De Jong N, Candel MJ, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM: Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004, 15(6):896-905.
169. De Jong N, Candel MJ, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM: Course of the fatigue dimension "activity level" and the interference of fatigue with daily living activities for patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Cancer Nurs* 2006, 29(5):E1-13.
170. Von Ah DM, Kang DH, Carpenter JS: Predictors of cancer-related fatigue in women with breast cancer before, during, and after adjuvant therapy. *Cancer Nurs* 2008, 31(2):134-144.
171. Campbell A, Mutrie N, White F, McGuire F, Kearney N: A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *Eur J Oncol Nurs* 2005, 9(1):56-63.
172. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, et al: Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2007, 25(28):4396-4404.
173. Mock V, Frangakis C, Davidson NE, et al: Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2005, 14(6):464-477.
174. Nieboer P, Buijs C, Rodenhuis S, et al: Fatigue and relating factors in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant standard or high-dose chemotherapy: a longitudinal study. *J Clin Oncol* 2005, 23(33):8296-8304.
175. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, et al: Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2005, 23(12):2686-2693.
176. Andrykowski MA, Donovan KA, Jacobsen PB: Magnitude and correlates of response shift in fatigue ratings in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2009, 37(3):341-351.
177. Lasry JC, Margolese RG: Fear of recurrence, breast-conserving surgery, and the trade-off hypothesis. *Cancer* 1992, 69(8):2111-2115.
178. Mast ME: Survivors of breast cancer: illness uncertainty, positive reappraisal, and emotional distress. *Oncol Nurs Forum* 1998, 25(3):555-562.
179. Meeske K, Smith AW, Alfano CM, et al: Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL Study report. *Qual Life Res* 2007, 16(6):947-960.
180. Alexander S, Minton O, Andrews P, Stone P: A comparison of the characteristics of disease-free breast cancer survivors with or without cancer-related fatigue syndrome. *Eur J Cancer* 2009, 45(3):384-392.
181. Servaes P, Verhagen CA, Bleijenberg G: Relations between fatigue, neuropsychological functioning, and physical activity after treatment for breast carcinoma: daily self-report and objective behavior. *Cancer* 2002, 95(9):2017-2026.
182. De Vries J, Van der Steeg AF, Roukema JA: Determinants of fatigue 6 and 12 months after surgery in women with early-stage breast cancer: a comparison with women with benign breast problems. *J Psychosom Res* 2009, 66(6):495-502.
183. Mast ME: Correlates of fatigue in survivors of breast cancer. *Cancer Nurs* 1998, 21(2):136-142.

184. Hann DM, Jacobsen PB, Martin SC, Kronish LE, Azzarello LM, Fields KK: Fatigue in women treated with bone marrow transplantation for breast cancer: a comparison with women with no history of cancer. *Support Care Cancer* 1997, 5(1):44-52.
185. Cramp F, Daniel J: Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD006145.
186. Pozo C, Carver CS, Noriega V, et al: Effects of mastectomy versus lumpectomy on emotional adjustment to breast cancer: a prospective study of the first year postsurgery. *J Clin Oncol* 1992, 10(8):1292-1298.
187. De Vries J, Van der Steeg AF, Roukema JA: Trait anxiety determines depressive symptoms and fatigue in women with an abnormality in the breast. *Br J Health Psychol* 2008.
188. Berger AM, Lockhart K, Agrawal S: Variability of patterns of fatigue and quality of life over time based on different breast cancer adjuvant chemotherapy regimens. *Oncol Nurs Forum* 2009, 36(5):563-570.
189. Sprangers MA, Schwartz CE: Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med* 1999, 48(11):1507-1515.
190. Schwartz AL: Daily fatigue patterns and effect of exercise in women with breast cancer. *Cancer Pract* 2000, 8(1):16-24.
191. Morabia A: On the origin of Hill's causal criteria. *Epidemiology* 1991, 2(5):367-369.
192. Rosenbaum PR, Rubin DB: The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrics* 1983, 70:41-55.
193. Roelen CA, Koopmans PC, Groothoff JW, Van der Klink JJ, Bultmann U: Sickness absence and full return to work after cancer: 2-year follow-up of register data for different cancer sites. *Psychooncology*.
194. Spelten ER, Verbeek JH, Uitterhoeve AL, et al: Cancer, fatigue and the return of patients to work-a prospective cohort study. *Eur J Cancer* 2003, 39(11):1562-1567.
195. Balak F, Roelen CA, Koopmans PC, Ten Berge EE, Groothoff JW: Return to work after early-stage breast cancer: a cohort study into the effects of treatment and cancer-related symptoms. *J Occup Rehabil* 2008, 18(3):267-272.
196. Johnsson A, Fornander T, Olsson M, Nystedt M, Johansson H, Rutqvist LE: Factors associated with return to work after breast cancer treatment. *Acta Oncol* 2007, 46(1):90-96.
197. Johnsson A, Fornander T, Rutqvist LE, Vaez M, Alexanderson K, Olsson M: Predictors of return to work ten months after primary breast cancer surgery. *Acta Oncol* 2009, 48(1):93-98.
198. Roelen CA, Koopmans PC, De Graaf JH, Balak F, Groothoff JW: Sickness absence and return to work rates in women with breast cancer. *Int Arch Occup Environ Health* 2009, 82(4):543-546.
199. Fantoni SQ, Peugniez C, Duhamel A, Skrzypczak J, Frimat P, Leroyer A: Factors related to return to work by women with breast cancer in northern France. *J Occup Rehabil* 2010, 20(1):49-58.
200. Hoving JL, Broekhuizen ML, Frings-Dresen MH: Return to work of breast cancer survivors: a systematic review of intervention studies. *BMC Cancer* 2009, 9:117.
201. Portenoy RK, Itri LM: Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999, 4(1):1-10.
202. Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, Terzoli E, Amadori S: Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer* 2003, 98(9):1786-1801.
203. Minton O, Stone P, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M: Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1):CD006704.
204. Elek T, Reich M: [Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) antidepressants use in hot flashes in oncology]. *Rev Med Interne* 2004, 25(3):217-224.
205. Barriere J, Cherikh F, Pringuey D, Milano G, Ferrero JM: [Antidepressants in oncology: issues and clinical perspectives]. *Bull Cancer* 2008, 95(11):1103-1111.
206. Mar Fan HG, Clemons M, Xu W, et al: A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2008, 16(6):577-583.

207. Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, Wittink HM: The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 22(3):208-221.
208. Labourey JL: Physical activity in the management of cancer-related fatigue induced by oncological treatments. *Ann Readapt Med Phys* 2007, 50(6):450-454, 445-459.
209. Kirshbaum MN: A review of the benefits of whole body exercise during and after treatment for breast cancer. *J Clin Nurs* 2007, 16(1):104-121.
210. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS: Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj* 2006, 175(1):34-41.
211. Galantino ML, Capito L, Kane RJ, Ottey N, Switzer S, Packer L: The effects of tai chi and walking on fatigue and body mass index in women living with breast cancer: a pilot study. *Rehabilitation Oncology* 2003, 21 (1):17-22.
212. Mustian KM, Palesh O, Sprod L, et al: Effect of YOCAS yoga on sleep, fatigue, and quality of life: A URCC CCOP randomized, controlled clinical trial among 410 cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010, 28:suppl; abstr 9013.
213. Mock V, Dow KH, Meares CJ, et al: Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1997, 24(6):991-1000.
214. Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, et al: Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist* 2007, 12 Suppl 1:35-42.
215. Berger AM, Kuhn BR, Farr LA, et al: Behavioral therapy intervention trial to improve sleep quality and cancer-related fatigue. *Psychooncology* 2009, 18(6):634-646.
216. Williams SA, Schreier AM: The role of education in managing fatigue, anxiety, and sleep disorders in women undergoing chemotherapy for breast cancer. *Appl Nurs Res* 2005, 18(3):138-147.
217. Savard J, Simard S, Ivers H, Morin CM: Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part II: Immunologic effects. *J Clin Oncol* 2005, 23(25):6097-6106.
218. Berger AM, VonEssen S, Kuhn BR, et al: Feasibility of a sleep intervention during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 2002, 29(10):1431-1441.
219. Morrow GR, Shelke AR, Roscoe JA, Hickok JT, Mustian K: Management of cancer-related fatigue. *Cancer Invest* 2005, 23(3):229-239.
220. Elam JL, Carpenter JS, Shu XO, Boyapati S, Friedmann-Gilchrist J: Methodological issues in the investigation of ginseng as an intervention for fatigue. *Clin Nurse Spec* 2006, 20(4):183-189.
221. Rotonda C, Conroy T, Mercier M, et al: Validation of the French version of the colorectal-specific quality-of-life questionnaires EORTC QLQ-CR38 and FACT-C. *Qual Life Res* 2008.
222. Whistance RN, Conroy T, Chie W, et al: Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2009, 45(17):3017-3026.
223. Lindley C, Vasa S, Sawyer WT, Winer EP: Quality of life and preferences for treatment following systemic adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998, 16(4):1380-1387.
224. Richardson A, Ream E, Wilson-Barnett J: Fatigue in patients receiving chemotherapy: patterns of change. *Cancer Nurs* 1998, 21(1):17-30.
225. Bates DW, Schmitt W, Buchwald D, et al: Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med* 1993, 153(24):2759-2765.
226. Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S: Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res* 1998, 45(1 Spec No):53-65.
227. Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace P, Wright DJ, Wessely SC: Population based study of fatigue and psychological distress. *Bmj* 1994, 308(6931):763-766.
228. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M: Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer* 2002, 94(2):528-538.

229. Fan HG, Houede-Tchen N, Yi QL, et al: Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2005, 23(31):8025-8032.
230. Payne J, Piper B, Rabinowitz I, Zimmerman B: Biomarkers, fatigue, sleep, and depressive symptoms in women with breast cancer: a pilot study. *Oncol Nurs Forum* 2006, 33(4):775-783.
231. Carpenter JS, Elam JL, Ridner SH, Carney PH, Cherry GJ, Cucullu HL: Sleep, fatigue, and depressive symptoms in breast cancer survivors and matched healthy women experiencing hot flashes. *Oncol Nurs Forum* 2004, 31(3):591-5598.
232. Johnson JE, Fieler VK, Wlasowicz GS, Mitchell ML, Jones LS: The effects of nursing care guided by self-regulation theory on coping with radiation therapy. *Oncol Nurs Forum* 1997, 24(6):1041-1050.
233. Jakel P: Patient communication and strategies for managing fatigue. *Oncology (Williston Park)* 2002, 16(9 Suppl 10):141-145.
234. Perol D, Toutenu P, Lefranc A, et al: L'éducation thérapeutique en cancérologie: vers une reconnaissance des compétences du patient. *Bull Cancer* 2007, 94(3):267-274.
235. Porter HB: Effectiveness and efficiency of nurse-given cancer patient education. *Can Oncol Nurs J* 1998, 8(4):229-240.
236. Yates P, Aranda S, Hargraves M, et al: Randomized controlled trial of an educational intervention for managing fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23(25):6027-6036.
237. Mock V, Atkinson A, Barsevick AM, et al: Cancer-related fatigue. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw* 2007, 5(10):1054-1078.
238. Dielenseger P, Dilhuydy JM, Brusco S, et al: SOR SAVOIR PATIENT Fatigue et cancer. Information à l'usage des personnes malades et de leurs proches. *Bull Cancer* 2006, 93(12):1213-1227.

PARTIE 6
ANNEXES

PARTIE 6 : Annexes

ANNEXE 1 : Articles scientifiques

1a. **C. Rotonda**, T. Conroy, M. Mercier, et al. *Validation of the French version of the colorectal-specific quality-of-life questionnaires EORTC QLQ-CR38 and FACT-C*. Qual Life Res 2008; 17(3):437-45.

1b. L. Uwer, **C. Rotonda**, J. Miny et al. *Responsiveness of EORTC QLQ-C30, QLQ-CR38 and FACT-C quality of life questionnaires in patients with colorectal cancer*. Révision

1c. **C. Rotonda**, F. Guillemin, T. Conroy. *Factors relating to fatigue in breast cancer patients during and after adjuvant chemotherapy: a review of the literature*. Révision

1d. **C. Rotonda**, F. Guillemin, F. Bonnetain, T. Conroy. *Factors correlated with fatigue in breast cancer patients before, during and after adjuvant chemotherapy: the FATSEIN study*. Contemp Clin Trials 2011; 32 (2): 244-49.

1e. **C. Rotonda**, F. Guillemin, F. Bonnetain, M. Velten, T. Conroy. *Determinants of fatigue after surgery in women with early-stage invasive breast cancer*. Révision

ANNEXE 2: les questionnaires utilisés

2a. Le questionnaire de fatigue MFI-20

2b. Le questionnaire de Qualité de Vie QLQ-C30 de l'EORTC

2c. Le questionnaire d'optimisme LOT

2d. Le questionnaire d'anxiété-trait STAI Y-B

2e. Le questionnaire d'anxiété-état STAI Y-A

ANNEXE 3: Le cahier d'observation

Annexe 1a:

C. Rotonda, T. Conroy, M. Mercier, et al. *Validation of the French version of the colorectal-specific quality-of-life questionnaires EORTC QLQ-CR38 and FACT-C*. Qual Life Res 2008; 17(3):437-45.

Validation of the French version of the colorectal-specific quality-of-life questionnaires EORTC QLQ-CR38 and FACT-C

Christine Rotonda · T. Conroy · M. Mercier · F. Bonnetain · L. Uwer ·
J. Miny · P. Montcuquet · I. Léonard · A. Adenis · G. Breysacher ·
F. Guillemin

Received: 19 July 2007 / Accepted: 20 February 2008
© Springer Science+Business Media B.V. 2008

Abstract

Background The aim of this study was to test the psychometric properties of the French version of the European Organization for Research and Treatment (EORTC) quality-of-life colorectal questionnaire (QLQ-CR38) and the functional assessment of cancer therapy-colorectal version 4 (FACT-C).

Method This prospective study included 209 patients with colorectal cancer: 71 undergoing chemotherapy, 56 radiation, 15 surgery, and 67 survivors. Patients first completed in random order the FACT-C and the EORTC QLQ-CR38 and were

asked if they had any preference for either questionnaire. The timing of administration of instruments differed according to patients' treatment to better assess psychometric properties.

Results The FACT-C showed good acceptability, good reproducibility and excellent internal consistency. The QLQ-CR38 had lower internal consistency. Patients did not express a preference for one survey over another.

Conclusion This study confirms the value of the FACT-C and suggests some limits of the QLQ-CR38 for patients with colorectal cancer.

Keywords Colorectal cancer · Quality of life · Validation · EORTC QLQ-CR38 · FACT-C

Christine Rotonda (✉) · T. Conroy · I. Léonard · F. Guillemin
Nancy-University, EA 4003, 54000 Vandoeuvre-les-Nancy,
France
e-mail: christine.rotonda@hotmail.fr

T. Conroy · L. Uwer · I. Léonard
Department of Medical Oncology, Centre Alexis Vautrin,
Vandoeuvre-les-Nancy, France

M. Mercier
Medical and Pharmaceutical University,
EA 2276, Besancon, France

F. Bonnetain
Biostatistic and Epidemiological Unit,
Centre Georges-Francois Leclerc, Dijon, France

J. Miny · P. Montcuquet
Department of Radiation Oncology, University hospital Jean
Minjoz, Besancon, France

A. Adenis
Department of Digestive and Urologic Oncology,
Centre Oscar Lambret, Lille, France

G. Breysacher
Department of Hepatogastroenterology,
Hospital Louis Pasteur, Colmar, France

Abbreviations

CCS	Colorectal cancer subscale
CRC	Colorectal cancer
EORTC	European Organization for Research and Treatment
FACT-C	Functional assessment of cancer therapy-colorectal
FACT-G	Functional assessment of cancer therapy-general
GHS	Global health status
ICC	Intraclass correlation coefficient
KPS	Karnofsky performance status
QLQ-CR38	Quality-of-life colorectal questionnaire
QoL	Quality of life
TOI-C	Trial outcome index of FACT-C

Introduction

In 2006 in Europe, approximately 412,900 new cases of colorectal cancer (CRC) were diagnosed, which implicates

CRC as the second cause of cancer-related death in developed countries [1]. The disease has a detrimental effect on quality of life (QoL) because of its symptoms and treatments. Outlining the adverse effects of treatments is important to prepare patients for what to expect during and after therapy. Long-term QoL data are also important in advising patients on treatment options, especially in rectal cancer.

The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QoL core questionnaire QLQ-C30 [2] and the functional assessment of cancer therapy-general (FACT-G) version 4 [3] are generic questionnaires designed for use with patients with cancer. The EORTC QLQ-C30 was extensively validated in European languages, including French [2, 4]. The French version of the FACT-G has also been validated [4–6]. Both core questionnaires may be supplemented by a colorectal-specific module that may increase sensitivity to changes in CRC populations. The EORTC colorectal module QLQ-CR38 has been developed and validated only in Dutch [7]. The FACT-G can be supplemented with additional concerns for CRC making up the FACT-colorectal (FACT-C) [8].

QoL data are of little value unless they have been obtained by use of a validated questionnaire of proven applicability in the context concerned. The QLQ-CR38 and the FACT-C were translated by their developers but are still not validated in French. The current study, therefore, aimed to determine the validity of the French versions of the QLQ-CR38 and FACT-C and to investigate patients' preference for one or the other survey.

Patients and methods

Patients

Patients with confirmed CRC, who were informed of their diagnosis, older than 18 years, had a life expectancy of at least 3 months, and were able to read and speak French were eligible. CRC patients were recruited in the six participating hospitals according to four treatment groups: (1) surgery with curative intent, (2) chemotherapy as adjuvant treatment or for metastatic disease, (3) preoperative radiotherapy delivering 45 Gy in 25 fractions with or without concomitant chemotherapy for rectal cancer, or (4) disease-free survivors with follow-up >3 years. Patients with meningeal or cerebral metastases, previous or concomitant other cancer, overt psychosis, or cognitive impairment were ineligible. Written informed consent from patients and permission from an ethics committee were obtained.

Additional study measures

Sociodemographic data, including age, sex, marital status, education, and employment status, were collected. Investigators recorded baseline tumor characteristics, KPS score, diagnosis date, Charlson comorbidities score, ongoing and previous therapies, and presence of stoma. Patients completed the FACT-C version 4 and the EORTC questionnaires (QLQ-C30 first, then QLQ-CR38). The order of administration of the FACT-C and EORTC questionnaires was randomized to avoid any effects of order of presentation [9]. To assess acceptability, patients completed a debriefing questionnaire asking how long each questionnaire took to complete, any help provided, and whether any items were confusing, difficult to understand or intrusive. They were also asked which of the FACT-C or EORTC questionnaires (QLQ-C30 plus CR38) they preferred and why.

Data collection procedure

Patients receiving chemotherapy completed questionnaires on the first day of the first cycle of therapy and before the third cycle. They also completed questionnaires before the fourth therapy cycle, to assess reproducibility. Patients undergoing surgery completed the surveys both before and three weeks after surgery. Patients receiving radiotherapy completed the questionnaires before and during the last week of radiotherapy. Patients free of recurrent disease completed the questionnaires before a follow-up visit. All data were collected during a hospital visit.

EORTC and FACT-C questionnaires

The French version of EORTC questionnaires was provided by the EORTC quality-of-life unit and its French translation had been performed along the lines of their current forward-backward procedures [10]. The FACT questionnaire was developed in North America and, to date, has been translated into almost 30 languages including French, by the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) multilingual translation project [11].

Briefly, the QLQ-C30, version 3.0, includes five functional scales (physical, role, emotional, cognitive, and social), three symptom scales (fatigue, pain, and nausea/vomiting), six single items, and one global scale (global health status [GHS]/QoL). The time reference, except for the first five questions, is the previous week. In contrast to the FACT-C, calculating a total score for the QLQ-C30 is not possible.

The EORTC colorectal questionnaire (QLQ-CR38) was developed to be used in conjunction with the QLQ-C30. It incorporates two functional scales (body image and

sexuality) and seven symptom scales (micturition problems, symptoms in the area of the gastrointestinal tract, chemotherapy side effects, problems with defecation, stoma-related problems, male and female sexual problems). The remaining single items assess future perspective and weight loss. All items are scored on the four-point scale used for the QLQ-C30 (from 1, “not at all,” to 4, “very much”). The time reference is the previous week, with the exception of the items on sexuality, which have a 4-week time reference.

The FACT-C, version 4, combines the FACT-G with a CRC subscale (CCS). It consists of five domains: physical, social and family, emotional, and functional well-being and the CCS [8]. The CCS consists of nine items of potential concern to patients about therapy (e.g., appetite, weight, digestion, control of bowels, difficulties with stoma) but according to FACT-C scoring guidelines (version 4) [12], the two last items on ostomy appliance are not currently scored because only a small percentage of all CRC patients had a colostomy. So only seven items are summed to create the subscale. The single colorectal score can be combined with the FACT-G score for an overall FACT-C score. The trial outcome index of FACT-C (TOI-C), which is the sum of physical and functional well-being, and CCS score, is a measure of physical aspects of QoL. Patients respond to each FACT-C statement on a five-point scale (0–4) to report their QoL during the previous 7 days. The ordinal answers to the items are summed within each subscale, and the global score equals the sum of the subscale scores.

Subscores of the EORTC QLQ-C30 and CR38 and the FACT-C were computed according to the instructions of the developers; all subscales, except for EORTC questionnaires symptom scales, are scored such that high values means high QoL. In addition, transformed FACT-C subscores were determined by converting the original values linearly to a range of 0 (worst QoL) to 100 (best QoL) to facilitate readability of the tables.

Analyses

Completed questionnaires were scored according to the developers' instructions [3, 13]. QoL scores are expressed as mean and standard deviation. All results, except reproducibility, relate only to the first administration (baseline) and to all groups. To minimize problems associated with multiple testing, a p -value of < 0.01 was considered significant. Acceptability was assessed according to answers to the debriefing questionnaires and by percentages of missing values. Ceiling and floor effects were explored by the proportion of respondents with maximum or minimum scores, respectively.

The reproducibility of scores between the third and the fourth cycle of chemotherapy was assessed in patients considering their health status as stable and by the intra-class correlation coefficient (ICC). An ICC between 0 and 0.2 is considered low, between 0.2 and 0.4 fair, between 0.4 and 0.6 moderate, between 0.6 and 0.8 good, and greater than 0.80 excellent [14].

Internal consistency was evaluated by Cronbach's alpha coefficient [15]. Internal consistency estimates of a magnitude of 0.70 were sought.

The method of known-groups comparison was used to assess the ability of the questionnaires to distinguish patients differing in clinical status: disease stage (localized or disease-free versus metastatic disease), initial performance status (KPS ≥ 80 versus ≤ 70), and with or without stoma. Patients with a poor performance status were expected to have low physical and functional well-being, low TOI-C and total FACT-C scores [8], and also, according to the QLQ-CR38, high level of gastrointestinal tract symptoms and more weight loss [7]. Patients with metastatic disease and those with stoma were expected to have lower physical, functional, emotional, social, TOI-C, and total FACT-C scores than patients with localized tumor or no evidence of disease [8]. On the QLQ-CR38, patients with metastatic disease were expected to have poor future perspective score, high level of gastrointestinal symptoms and high level of chemotherapy side-effects, and stoma patients were expected to report poorer body image, more micturition problems, and more sexual problems than nonstoma patients [7]. Data were analyzed using Statistical Analysis System software version 9.0 (Cary, North Carolina, USA, 2004).

Results

Sociodemographic and clinical data

A total of 209 patients were enrolled in the study between April 2003 and February 2007. Sociodemographic and clinical data were as shown in Table 1. Rectal cancer was more frequent (55%), and 27% of patients had metastatic disease. Thirty-nine patients (19%) had stoma (72% for rectal cancer).

Acceptability of questionnaires and preferences

Mean completion times ranged from 7.2 to 9.6 min (Table 2) and did not differ between questionnaires. Eighty-three percent of patients could complete the questionnaires without assistance. Most patients commented that the questions, particularly for the QLQ-C30, were clear and easy to understand. The QLQ-CR38 had significantly more missing items ($p = 0.0004$). Twenty-nine percent of the men and 37.5% of the women declined to

Table 1 Sociodemographic and clinical patient characteristics of patients with colorectal cancer completing quality-of-life questionnaires

Variables	All patients <i>N</i> = 209	Chemotherapy group (<i>n</i> = 71)	Surgery group (<i>n</i> = 15)	Radiotherapy group (<i>n</i> = 56)	Surveillance group (<i>n</i> = 67)
Age (years), mean (SD)	64 (10.6)	59 (11.4)	67 (67.1)	65 (7.9)	67 (10.3)
Gender male (%)	129 (62)	38 (54)	10 (67)	43 (77)	38 (57)
Marital status, no. (%)					
Single	12 (6)	3 (4)	0	4 (7)	5 (7)
Living with a partner	164 (78)	53 (75)	10 (67)	44 (79)	57 (85)
Divorced	14 (7)	8 (11)	2 (13)	3 (5)	1 (2)
Widowed	19 (9)	7 (10)	3 (20)	5 (9)	4 (6)
Primary tumor, no. (%)					
Colon	94 (45)	55 (77.5)	14 (93)	1 (2)	24 (36)
Rectum	115 (55)	16 (22.5)	1 (7)	55 (98)	43 (64)
Disease status, no. (%)					
Non-metastatic	155 (74)	30 (42)	13 (87)	50 (89)	62 (92.5)
Metastatic	52 (25)	40 (56)	2 (13)	5 (9)	5 (7.5)
Unknown	2 (1)	1 (2)		1 (2)	
Stoma, no. (%)	39 (19)	14 (20)	1(7)	4 (7)	20 (30)
Patients sexually active, no. (%)	73 (34)	24 (24)	4 (27)	17 (30)	28 (42)
Karnofsky performance status score, no. (%)					
100	41 (20)	16 (22.5)	5 (33)	2 (4)	18 (27)
90	109 (52)	31 (44)	7 (47)	41 (73)	30 (45)
80	33 (16)	12 (17)	3 (20)	8 (14)	10 (15)
70	15 (7)	6 (8.5)	0	2 (4)	7 (10)
60	4 (2)	3 (4)	0	0	1 (1.5)
Unknown	7 (3)	3 (4)		3 (5)	1 (1.5)

SD: standard deviation

Table 2 Results to debriefing questionnaire (*N* = 209)

Questionnaire	Time to completion (min) Mean (SD)	% Items		
		Confusing	Upsetting	Missing
QLQ-C30	7.9 (7.3)	0.56	0.06 ^{a,b}	0.35 ^{a,b}
QLQ-CR38	7.2 (6.8)	0.64	0.31 ^a	3.53 ^{a,c}
FACT-C	9.6 (7.7)	0.65	0.42 ^b	2.63 ^{b,c}

SD: standard deviation

^a QLQ-C30 versus QLQ-CR38 : $p < 0.0001$ ^b QLQ-C30 versus FACT-C : $p < 0.0001$ ^c QLQ-CR38 versus FACT-C: $p < 0.001$

answer QLQ-CR38 items related to sexuality because they were considered too intrusive. Forty-four percent of the patients did not answer FACT-C item 14 (“I am satisfied with my sex life”) and 12% FACT-C item 13 (“I feel close to my partner [or the person who is my main support]”). Eighty-nine percent of patients answered the question “Have you a preference for one of questionnaires?” Most patients (68.1%) did not express any preference, 11.4% preferred the FACT-C, and 20.5% the combined EORTC questionnaires. No preference difference was observed between colon cancer and rectal cancer patients.

Description of questionnaire scores

The scale scores for patients among treatment groups did not differ except for physical and role functioning ($p = 0.0032$ and $p < 0.0001$, respectively), global QoL/GHS ($p = 0.0014$), and fatigue scales ($p = 0.0035$) of the QLQ-C30, for body image ($p = 0.0042$), future perspective ($p = 0.0004$), defecation problems ($p < 0.0001$), and weight loss ($p < 0.0001$) scales of the QLQ-CR38 and for the functional well-being scale ($p = 0.0015$) of the FACT-C (Table 3).

Psychometric properties of scales

Test–retest reliability

The reproducibility of the questionnaires was studied among 34 patients receiving chemotherapy who perceived their health as stable (Table 4). The reproducibility of the QLQ-CR38 was good (0.70–0.98), except for women’s sexual dysfunction (0.29) and weight loss (0.36). However the low number of patients who answered the questions on sexual aspects prevents any definite conclusion. The reproducibility

Table 3 Questionnaire scores at baseline by treatment ($N = 209$)

	Score, chemotherapy group, mean (SD ^a)	Score, surgery group, mean (SD ^a)	Score, radiotherapy group, mean (SD ^a)	Score, surveillance group, mean (SD ^a)
EORTC QLQ-C30				
Functional scales ^b				
Physical	77.2 (22.4)	94.2 (15.3)	86.9 (16.0)	84.4 (18.7)
Role	65.5 (31.9)	94.4 (17.4)	77.6 (28.2)	84.1 (23.6)
Emotional	70.0 (22.0)	76.1 (17.8)	71.7 (23.5)	78.9 (24.1)
Cognitive	84.7 (17.1)	82.2 (20.4)	88.1 (15.1)	84.1 (20.0)
Social	72.8 (28.1)	92.2 (17.7)	80.4 (26.8)	79.0 (27.6)
Global QoL/GHS	58.7 (19.5)	67.8 (22.7)	60.7 (22.6)	71.5 (17.6)
Symptom scales ^c				
Fatigue	35.9 (25.7)	15.6 (23.7)	34.3 (25.4)	24.2 (24.8)
Pain	23.5 (27.4)	16.7 (24.4)	20.8 (23.0)	12.9 (20.1)
Nausea and vomiting	4.5 (13.5)	5.6 (12.1)	2.7 (8.3)	4.7 (17.3)
EORTC QLQ-CR38				
Functional scales ^b				
Body image	78.8 (24.6)	90.4 (13.2)	88.3 (18.7)	73.1 (32.0)
Future perspective	43.7 (26.8)	48.9 (27.8)	55.1 (27.4)	64.2 (30.3)
Sexual functioning	17.4 (23.3)	16.7 (19.9)	14.4 (22.1)	21.1 (24.1)
Sexual enjoyment	33.3 (45.7)	53.3 (55.8)	23.3 (47.3)	55.6 (33.1)
Symptom scales ^c				
Radiation-induced effects micturition	23.5 (16.4)	14.8 (12.4)	23.0 (22.7)	23.2 (18.5)
Chemotherapy side effects	12.7 (14.5)	8.1 (11.5)	14.5 (19.8)	13.7 (16.9)
General gastrointestinal symptoms	17.9 (13.2)	25.3 (15.8)	24.9 (15.0)	18.5 (15.4)
Defecation problems	14.6 (12.9)	18.6 (11.5)	33.8 (20.5)	16.2 (15.7)
Stoma-related problems	45.9 (26.3)	–	34.5 (26.2)	39.8 (24.7)
Sexual dysfunction of men	44.4 (37.2)	38.9 (32.8)	40.4 (38.6)	48.8 (38.8)
Sexual dysfunction of women	19.0 (36.5)	16.7 (23.6)	4.8 (12.6)	17.9 (24.9)
Weight loss	21.9 (32.5)	15.6 (21.3)	29.1 (34.0)	4.5 (14.2)
FACT-C^b				
Physical well-being	82.9 (14.9)	90.2 (15.3)	83.7 (15.3)	88.0 (13.3)
Social/family well-being	78.4 (15.6)	78.4 (10.8)	72.3 (18.8)	68.9 (20.0)
Emotional well-being	70.6 (19.7)	75.6 (18.3)	75.1 (18.7)	79.1 (18.1)
Functional well-being	53.6 (17.2)	67.4 (13.8)	56.8 (19.1)	64.9 (21.0)
Colorectal cancer subscale	69.4 (14.4)	74.8 (10.2)	69.4 (13.8)	72.3 (15.5)
FACT-C total score	70.2 (10.6)	77.3 (9.6)	70.5 (12.3)	74.0 (14.6)
Trial outcome index-colorectal	68.6 (12.8)	77.5 (9.4)	69.2 (14.5)	74.8 (14.6)

^a Standard deviation, ^b higher score represents a higher level of functioning or better quality of life, ^c higher score indicates more symptoms/problems

of the FACT-C was also good (0.71–0.81), except for the social/family well-being subscale (ICC = 0.51).

Internal consistency

Cronbach's alpha coefficients for the QLQ-CR38 exceeded 0.70 for only four of the seven subscales (Table 5). The FACT-C had a high degree of internal consistency (Cronbach's alpha = 0.77–0.92). For the QLQ-CR38, 7 of the 12 subscales exhibited a floor and/or ceiling effect, with more

than 20% of the patients having maximum or minimum scores, respectively, especially for body image, sexual functioning, sexual dysfunction of women, and weight loss. No floor or ceiling effect was seen with the FACT-C subscales or total score.

Construct validity

Known-groups comparisons Clinical validity with known-groups comparisons is shown in Table 6. As anticipated, the

Table 4 Test–retest reliability (ICC) of the QLQ-CR38 and FACT-C for patients with stable colorectal cancer undergoing chemotherapy (data obtained between the third and the fourth treatment)

	<i>n</i>	ICC ^a	95%CI ^b
EORTC QLQ-CR38			
Functional scales			
Body image	33	0.71	0.49–0.84
Future perspective	34	0.78	0.60–0.88
Sexual functioning	33	0.81	0.64–0.90
Sexual enjoyment	11	0.77	0.34–0.93
Symptom scales			
Radiation-induced effects micturition	34	0.70	0.48–0.84
Chemotherapy side effects	34	0.70	0.48–0.84
General gastrointestinal symptoms	34	0.71	0.49–0.84
Defecation problems	27	0.71	0.45–0.85
Stoma-related problems	7	0.98	0.89–0.99
Sexual dysfunction of men	15	0.79	0.49–0.93
Sexual dysfunction of women	3	0.29	–0.91–0.97
Weight loss	34	0.36	0.02–0.62
FACT-C			
Physical well-being	34	0.75	0.56–0.87
Social/family well-being	33	0.51	0.20–0.72
Emotional well-being	34	0.79	0.62–0.89
Functional well-being	34	0.71	0.50–0.85
Colorectal cancer subscale	34	0.77	0.58–0.88
FACT-C total score	34	0.74	0.54–0.86
Trial outcome index-colorectal	34	0.81	0.65–0.90

^a Intraclass correlation coefficient; ^b confidence interval

Bolding indicate most important results

QLQ-CR38 discriminated patients with metastatic disease for future perspective ($p < 0.01$) and chemotherapy side effects. As expected, patients with a low KPS reported significantly more problems with body image ($p < 0.0001$), a higher level of gastrointestinal tract symptoms ($p < 0.01$), and more weight loss ($p < 0.01$) than those with a high KPS. Patients with a stoma reported a significantly poorer body image ($p < 0.01$) and a higher level of micturition problems ($p < 0.01$) than patients without stoma.

Quite all scales and total score of FACT-C were able to discriminate patients with good versus low KPS but not the patients with metastatic disease or stoma (Table 6).

Discussion

This large multicentric study confirms the validity of the FACT-C and underlines some limitations of the QLQ-CR38 for evaluating QoL of patients with CRC.

In comparison with the QLQ-C30 plus the QLQ-CR38, the FACT-C is shorter (36 versus 68 items) but covers fewer symptoms and treatment-related side effects. As a

result, completing the combined QLQ-C30 and QLQ-CR38 required 15 min, on average, as compared with 9.6 min for the FACT-C. However, most of the patients had no preference for either questionnaire. The QLQ-C30 had the highest acceptability rate in our study, with few items not completed or upsetting to patients. Conversely, the proportion of missing data was relatively high for both the FACT-C and QLQ-CR38. Not surprisingly, the items on satisfaction with sexual life in both questionnaires had a high rate of missing data. Reluctance of women to respond to questions about their sexuality has been previously described for patients with CRC [16–19]. As a consequence, results for female sexual problems from the QLQ-CR38 are often not presented [16, 18–21]. In our study, we observed a floor effect for the CR-38 sexual functioning scale and a ceiling effect for sexual dysfunction scales. No floor or ceiling effects were found with any FACT-C subscales.

To our knowledge, test–retest validity of the FACT-C has not been previously described [8]. As for most of the subscales of the QLQ-CR38, the reproducibility of the FACT-C was excellent for most domains, except for the social/family well-being subscale (ICC of 0.51), but the small number of patients with stable disease in our study is a limitation. Moreover, the rather long time delay between test and retest (ranged from 14 to 21 days) can partly explain the low reproducibility of the social/family well-being subscale. One hypothesis is that, during this period, the patient may change his opinion on his family support. Another study on the reliability and validity of the French version 4 of the FACT-G showed a better reproducibility for this subscale (ICC of 0.77) but the time delay between test and retest ranged from 6 to 10 days [6]. Finally, the social/family well-being subscale measures patients' satisfaction with their family/friends relation. However, in our study, the reproducibility was assessed in patients considering their health status as stable (including mainly physical and functional well-being) but scores in the social/family well being subscale may have change.

For the QLQ-C38, we observed a low reproducibility only for two subscales (the sexual dysfunction of women and weight loss subscales). However, only three women completed the questions relating to the women's sexual dysfunction subscale. Concerning the reproducibility of the weight loss item, it was low because this item ("Have you lost weight?") may not be clear. In a recent study updating the QLQ-CR38 resulted in a hypothetical instrument, the QLQ-CR29, this item was reworded as other gastrointestinal modules ("Have you worried about your weight being too low?") [22, 23].

As was previously reported [8, 24], the internal consistency of the FACT-C was excellent. However internal consistency was more problematic for the QLQ-CR38;

Table 5 Internal consistency, Cronbach's alpha, and ceiling or floor effects at baseline for questionnaires about quality of life for patients with colorectal cancer ($N = 209$)

	Number of items	Scores, mean (SD ^a)	Alpha	Ceiling effect (%)	Floor effect (%)
EORTC QLQ-CR38					
Functional scales ^b					
Body image	3	80.4 (25.9)	0.87	46.08	1.96
Future perspective	1	53.7 (29.3)	–	14.42	12.02
Sexual functioning	2	17.7 (23.0)	0.89	0.00	50.52
Sexual enjoyment	1	38.0 (44.7)	–	16.16	12.12
Symptom scales ^c					
Radiation-induced effects micturition	3	22.6 (18.7)	0.60	24.04	0.48
Chemotherapy side effects	3	13.2 (16.6)	0.42	43.27	0.00
General gastrointestinal symptoms	5	20.5 (14.8)	0.44	12.50	0.00
Defecation problems	7	21.3 (18.2)	0.80	11.66	0.00
Stoma-related problems	7	41.6 (25.1)	0.84	0.00	2.70
Sexual dysfunction of men	2	44.3 (37.4)	0.72	25.77	21.65
Sexual dysfunction of women	2	15.0 (25.3)	0.80	50.00	3.33
Weight loss	1	17.8 (29.2)	–	65.53	6.80
FACT-C ^b					
Physical well-being	7	85.3 (14.7)	0.77	18.27	0.00
Social/family well-being	7	72.4 (17.8)	0.82	7.77	0.49
Emotional well-being	6	74.9 (19.0)	0.80	4.85	0.49
Functional well-being	7	59.1 (19.4)	0.85	3.40	0.00
Colorectal cancer subscale	7	70.7 (14.2)	0.81	0.96	0.00
FACT-C total score	34	72.1 (12.5)	0.92	0.00	0.00
Trial outcome index-colorectal	21	71.5 (13.7)	0.92	0.00	0.00

^a SD: standard deviation,

^b higher score represents a higher level of functioning or better quality of life, ^c higher score indicates more symptoms/problems

Bolding indicate most important results

three symptom's subscales had rather low Cronbach's alpha coefficients (0.42–0.60). This is not surprising because, from a clinical point of view, the symptoms and side effects involved are not necessarily expected to occur together. For example, the side effects of chemotherapy (dry mouth, taste change, hair loss) may not necessarily concur, and dry mouth may also result from other causes as pain treatment. Additionally, the symptoms included in the general gastrointestinal symptoms scales may be induced by surgical procedures and/or radiotherapy.

The QLQ-CR38 in its French version correctly discriminates patients according to performance status, stage of disease or presence of stoma. As expected, patients with stoma reported a significantly poorer body image and more micturition problems than patients without stoma. Except for the social/family well-being subscale, the FACT-C subscales are able to discriminate patients only on the basis of performance status.

The results of this study may be compared to the validation of the QLQ-CR38 and the FACT-C in other languages. For the FACT-C, these results are consistent with the findings of other studies. It was shown that FACT-C English, Spanish, and Korean versions were also a reliable, valid QoL instrument for CRC with Cronbach's alpha coefficients ranging from 0.71 to 0.89 with 0.76 for the

CCS subscale, from 0.56 to 0.87 with 0.62 for the CCS subscale, and from 0.70 to 0.93 with 0.62 for the CCS subscale for the three versions, respectively [6, 24].

Sprangers et al. [7], who developed the QLQ-CR38, tested its reliability and validity in the Netherlands. The results of this validation when used among Dutch patients with CRC showed that this questionnaire was feasible and generally well accepted by the patients. However, 3% of male and 12% of female Dutch patients, similar to French patients, found the questions relating to sexuality too intrusive and, as a consequence, chose not to complete them. The test-retest reliability of all scales was found to be excellent ($ICC \geq 0.78$) except for future perspective (0.53) and, as in our study, for weight loss (0.55). The Cronbach's coefficient alpha values were similar to those of our study. Indeed, for the multi-item scales, it exceeded 0.70 except for three subscales: chemotherapy side effects (0.47), general gastrointestinal symptoms (0.49), and radiation-induced effects micturition (0.63). Finally, the results of the clinical validity with known-groups comparisons are similar to those of the French validation. Similarly, the QLQ-CR38 Japanese version revealed high internal consistency for seven of the nine scales, a good reproducibility, and the questionnaire discriminated patients according to performance status, stage of disease or presence of stoma [25].

Table 6 Known-groups comparison

	Disease status, mean (SD)			Karnofsky PS, mean (SD)			Stoma, mean (SD)		
	Non-metastatic (n = 155)	Metastatic (n = 52)	p	60–70 (n = 26)	80–100 (n = 183)	p	yes (n = 39)	no (n = 170)	p
EORTC QLQ-CR38									
Body image	81.7 (25.9)	77.7 (24.2)	0.3362	61.3 (31.8)	83.1(23.9)	< 0.0001	67.3 (32.5)	83.4 (23.5)	0.0065
Future perspective	56.6 (29.0)	44.4 (27.2)	0.0093	39.7 (26.7)	55.6 (29.1)	0.0095	55.6 (29.9)	53.5 (29.3)	0.6935
Sexual functioning	17.0 (22.2)	21.0 (25.7)	0.3103	11.9 (21.2)	18.3 (23.1)	0.2281	17.1 (20.5)	18.0 (23.7)	0.8455
Radiation-induced effects micturition	23.8 (20.2)	20.3 (14.7)	0.2560	27.3 (15.5)	22.2 (19.3)	0.1967	31.0 (22.4)	20.8 (17.7)	0.0023
Chemotherapy side effects	11.7 (16.8)	17.1 (16.1)	0.0465	22.0 (19.9)	11.9 (15.7)	0.0035	11.4 (15.0)	13.5 (17.0)	0.4776
General gastrointestinal symptoms	20.8 (15.3)	20.9 (14.3)	0.9696	28.5 (16.1)	19.5 (14.4)	0.0037	19.0 (14.3)	20.9 (15.0)	0.4875
Weight loss	16.4 (27.8)	20.9 (31.9)	0.3408	32.1 (39.4)	15.6 (26.9)	0.0070	17.9 (34.9)	17.2 (27.2)	0.8798
FACT-C									
Physical well-being	86.1 (15.0)	82.4 (14.1)	0.1243	72.1 (14.9)	87.0 (13.8)	< 0.0001	82.3 (16.0)	86.0 (14.4)	0.1583
Social/family well-being	71.3 (18.7)	74.5 (15.9)	0.2702	66.3 (31.8)	73.1 (18.2)	0.0979	71.0 (9.3)	72.5 (17.9)	0.6384
Emotional well-being	76.5 (17.8)	69.8 (21.8)	0.0289	63.7 (21.8)	76.5 (18.1)	0.0015	76.5 (20.2)	74.9 (18.6)	0.6350
Functional well-being	59.4 (19.9)	56.9 (18.0)	0.4247	44.1 (14.6)	61.0 (19.2)	< 0.0001	53.2 (21.6)	60.4 (18.8)	0.0412
Colorectal cancer subscale	71.1 (13.8)	68.6 (15.2)	0.2794	59.4 (13.6)	72.2 (13.6)	< 0.0001	66.8 (17.9)	71.7 (13.2)	0.1152
FACT-C total score	72.3 (12.7)	70.4 (11.6)	0.3503	61.2 (11.8)	73.5 (11.9)	< 0.0001	69.3 (14.1)	72.6 (12.1)	0.1243
Trial outcome index-colorectal	71.9 (14.0)	69.3 (13.0)	0.2382	58.6 (12.6)	73.2 (13.0)	< 0.0001	67.0 (16.9)	72.6 (12.9)	0.0230

PS: performance status, SD: standard deviation

Limitations of this study include the low recruitment (15 patients) in the surgery group. However, one strength is the inclusion of a large range of disease stages and other treatment setting. Moreover, to our knowledge, no previous study using both QLQ-CR38 and FACT-C jointly has been previously published.

The EORTC QLQ-CR38 was developed in Amsterdam in the 1990s. Topics were generated from literature search and interviews with five cancer specialists [7]. Large-scale testing involved 117 Dutch patients, but the module was not tested in a large international group to formally determine its validity and cross-cultural applicability. However, the QLQ-CR38 is now widely used in clinical trials (especially for rectal cancer), but some problems related to lack of specificity and missing data have been reported [18–22]. In our previous study of rectal cancer survivors [18], the QLQ-CR38 failed to detect a difference between patients with and without stoma in terms of body image, micturition, gastrointestinal symptoms or sexual life, but this was not the case for our current study of different treatment groups of CRC patients. In another study, QLQ-CR38 adequately discriminated patients undergoing radiotherapy who had more defecation and sexual problems and worse rectal function than those not receiving radiotherapy [19].

In the updated QLQ-CR29, the sexual domain is limited to 2 items [22]. An international field study has been

launched to test the reliability and clinical and psychometric validity of this instrument. In parallel, a new questionnaire (QLQ-LMC 21) has been developed by the EORTC QoL group to better measure QoL in patients with liver metastases from CRC [26].

The FACT-C has been simultaneously validated in both English and Spanish language versions [8]. Minimally important differences were defined using data from two studies: a phase II randomized controlled clinical trial (n = 104) and a population-based observational study (n = 568) [27] as 2–3 points (CCS), 4–7 points (TOI-C), and 5–8 points (FACT-C). This study facilitates the interpretation of QoL data and provides a basis for sample size estimation in clinical trials. Results of another study [28] suggested that preoperative CCS score was independently associated with postoperative surgical complications. This information, which should be confirmed in further studies, suggested that FACT-C scores have some predictive value, another criterion of validity of a QoL questionnaire.

Conclusions

Our study, performed in various clinical situations for CRC patients, showed that the French version of the FACT-C was acceptable and had good internal consistency and good

reproducibility (except for the social/family well-being subscale), indicating stability but limited construct validity. So, this instrument appears to be a reliable and valid measure of QoL for these patients. The QLQ-CR38 showed some limitations in this context. Indeed, the functional scales, but not the symptom scales, showed good internal consistency. The symptom scales would benefit from further refinement to enhance their usefulness.

We recommend the use of FACT-C for its acceptability and validity in patients in various disease stages. Responsiveness needs to be investigated further for routine treatment conditions.

Acknowledgements We gratefully acknowledge J. Blazeby, C. Carin, P. Bataillard, E. Petit, and E. Lesieu for assistance with patient interviews and the physicians M.C. Kaminsky, P. Rauch, D. Peiffert, G. Créhange, P. Maingon, G. Truc, J. Fraisse, J. Cuisenier, B. Chauffert, E. Désandes, and J.M. Tortuyaux who helped recruit patients. We also thank Sonya Eremenco, Evanston, Illinois, for permission to use the FACT-C, and the EORTC QoL Group, Brussels, for permission to use the EORTC QLQ-C30 and QLQ-CR38 questionnaires. This study was supported by grants from the French Ministry of Health Clinical Research Hospital Program (PHRC 2004) and the cancéropole Grand-Est.

References

1. Ferlay, J., et al. (2007). Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology*, *18*, 581–592.
2. Aaronson, N. K., et al. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, *85*, 365–376.
3. Cella, D. F., et al. (1993). The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: Development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Oncology*, *11*, 570–579.
4. Conroy, T., et al. (2004). French version of FACT-G: Validation and comparison with other cancer-specific instruments. *European Journal of Cancer*, *40*, 2243–2252.
5. Rodary, C., et al. (2004). Patient preference for either the EORTC QLQ-C30 or the FACIT Quality Of Life (QOL) measures: A study performed in patients suffering from carcinoma of an unknown primary site (CUP). *European Journal of Cancer*, *40*, 521–528.
6. Costet, N., et al. (2005). Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy General (FACT-G) in French cancer patients. *Quality of Life Research*, *14*, 1427–1432.
7. Sprangers, M. A., et al. (1999). The construction and testing of the EORTC colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38). European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. *European Journal of Cancer*, *35*, 238–247.
8. Ward, W. L., et al. (1999). Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) quality of life instrument. *Quality of Life Research*, *8*, 181–195.
9. Lucas, C. P. (1992). The order effect: Reflections on the validity of multiple test presentations. *Psychological Medicine*, *22*, 197–202.
10. Cull, A., et al. (1994). *EORTC Quality of Life Study Group Translation Procedure*. Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer.
11. Lent, L., et al. (1999). Using cross-cultural input to adapt the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) scales. *Acta Oncologica*, *38*, 695–702.
12. Cella, D. (1997). *Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System. Version 4*. Evanston IL: Center on Outcomes, Research & Education (CORE), Evanston Northwestern Healthcare and Northwestern University.
13. Fayers, P., et al. (2001). *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual* (3rd ed.). Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer.
14. Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, *33*, 159–174.
15. Cronbach, L. J. (1951). Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*, *16*, 297–334.
16. Camilleri-Brennan, J., & Steele, R.J. (2001) The impact of recurrent rectal cancer on quality of life. *European Journal of Surgical Oncology*, *27*, 349–353.
17. Allal, A. S., et al. (2005). Assessment of quality of life in patients with rectal cancer treated by preoperative radiotherapy: a longitudinal prospective study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *61*, 1129–1135.
18. Rauch, P., et al. (2004). Quality of life among disease-free survivors of rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *22*, 354–360.
19. Guren, M. G., et al. (2005). Quality of life and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, *31*, 735–742.
20. Tjandra, J. J., et al. (2001). Phase II clinical trial of preoperative combined chemoradiation for T3 and T4 resectable rectal cancer: Preliminary results. *Diseases of the Colon and Rectum*, *44*, 1113–1122.
21. Camilleri-Brennan, J., & Steele, R. J. (2002). Objective assessment of morbidity and quality of life after surgery for low rectal cancer. *Colorectal Disease*, *4*, 61–66.
22. Gujral, S., et al. (2007). Assessing quality of life in patients with colorectal cancer: An update of the EORTC quality of life questionnaire. *European Journal of Cancer*, *43*, 1564–1573.
23. Blazeby, J. M., et al. (2004). Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *European Journal of Cancer*, *40*, 2260–2268.
24. Yoo, H. J., et al. (2005). Quality of life in colorectal cancer patients with colectomy and the validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C), Version 4. *Journal of Pain and Symptom Management*, *30*, 24–32.
25. Tsunoda, A., et al. (2007). Validation of the Japanese version of EORTC QLQ-CR38. *Quality of Life Research* [Epub ahead of print].
26. Kavadas, V., et al. (2003). Development of an EORTC disease-specific quality of life questionnaire for use in patients with liver metastases from colorectal cancer. *European Journal of Cancer*, *39*, 1259–1263.
27. Yost, K. J., et al. (2005). Minimally important differences were estimated for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) instrument using a combination of distribution- and anchor-based approaches. *Journal of Clinical Epidemiology*, *58*, 1241–1251.
28. Anthony, T., et al. (2003). The association of pretreatment health-related quality of life with surgical complications for patients undergoing open surgical resection for colorectal cancer. *Annals of Surgery*, *238*, 690–696.

Annexe 1b:

L. Uwer, C. Rotonda, J. Miny et al. *Responsiveness of EORTC QLQ-C30, QLQ-CR38 and FATC-C quality of life questionnaires in patients with colorectal cancer.*

RESPONSIVENESS OF EORTC QLQ-C30, QLQ-CR38 AND FACT-C QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRES IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Lionel UWER^{a, b}, Christine ROTONDA^{b,c}, Joëlle MINY^e, Marie-Christine KAMINSKY^a, Mariette MERCIER^{d,f}, Laetitia TOURNIER-RANGEARD^g, Isabelle LEONARD^{a,b}, Philippe MONTCUQUET^h, Philippe RAUCH^{i,c}, Francis GUILLEMIN^{b,c,d}, Thierry CONROY^{a,b,d}.

^a Centre Alexis Vautrin, Department of Medical Oncology, Nancy, France.

^b Nancy-University, Paul Verlaine Metz University, Paris Descartes University, EA 4360 Apemac, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

^c INSERM, CIC-EC CIE6, Nancy, France

^d Quality of Life in oncology platform, Canceropole Grand-Est, Nancy, France

^e University hospital Jean Minjoz, Department of Radiation Oncology, Besançon, France.

^f Medical and Pharmaceutical University, Department of Biostatistics, Besançon, France.

^g Centre Alexis Vautrin, Department of Radiation Oncology, Nancy, France.

^h Clinique Saint-Vincent, Medical Oncology, Besançon, France.

ⁱ Centre Alexis Vautrin, Department of Surgery, Nancy, France.

Corresponding author's informations :

Christine ROTONDA

Department of Medical Oncology

Centre Alexis Vautrin

6, Avenue de Bourgogne

54 511 Vandoeuvre-lès-Nancy

France

Phone : +33 3 83 59 85 74

Fax : +33 3 83 59 83 59

E-mail address : christine.rotonda@hotmail.fr

4 tables

Manuscript category: original article

Abstract

Background: The aim of this study was to compare the responsiveness of the European Organization for Research and Treatment (EORTC) quality of life questionnaires (QLQ-C30, QLQ-CR38) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-colorectal version 4 questionnaire (FACT-C).

Method: This prospective study included 127 patients with colorectal cancer: 71 undergoing chemotherapy and 56 radiation therapy. Responsiveness statistics included the Standardized Response Mean (SRM) and the Effect Size (ES). The patient's overall assessment of his/her change in state of health status was the reference criterion to evaluate the responsiveness of the QoL questionnaires.

Results: 34 patients perceived their health as stable and 17 as improved between the first and the fourth courses of chemotherapy. 21 patients perceived their health as stable and 22 as improved between before and the last week of radiotherapy.

The responsiveness of the 3 questionnaires differed according to treatments. The EORTC QLQ-C30 questionnaire was more responsive in patients receiving chemotherapy, particularly functional scales (SRM>0.55). The QLQ-CR38 and the FACT-C questionnaires provided little clinically relevant information during chemotherapy or radiotherapy.

Conclusion: The EORTC QLQ-C30 questionnaire appears to be more responsive in patients receiving chemotherapy.

Keywords

Colorectal cancer, Quality of life, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR38, FACT-C, , Responsiveness

Word count abstract: 185 words

Abbreviations

CRC: ColoRectal Cancer

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

ES : Effect Size

FACT-C: Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal

FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General

GHS: Global Health Status

QLQ-CR38: Quality-of-Life ColoRectal module

QoL: Quality of Life

RE: Relative Efficiency

SRM: Standardized Response Mean

TOI-C: Trial Outcome Index of FACT-C

Word count manuscript: 3798 words

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is common in Western societies. The management of locally advanced rectal cancer includes preoperative radiochemotherapy and surgery. Surgery followed by adjuvant or palliative chemotherapy is the standard of care of localized or advanced stages of CRC. These treatments may affect the patient's quality of life (QoL) and may be responsible for late side-effects or sequelae. QoL assessment is essential to better inform clinical decisions by providing insights into the patient's experiences of disease and treatment.

Many questionnaires assess the QoL of patients with CRC. The more frequently used are (1) : the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QoL QLQ-C30 (2), validated in all European languages (3), the colorectal module QLQ-CR38 (4), and the Functional Assessment of Cancer Therapy-General version FACT-G (5) named FACT-C (6) when specific concerns of CRC are added to common items to all cancer patients. Few data are available in the literature on responsiveness of these questionnaires (3, 7).

Responsiveness, or "sensitivity to change", an essential property of measuring instrument, is defined as the ability to detect a clinically meaningful change (8-11), such as a change that clinicians or patients think is discernable and important. Changes may be spontaneous, due to progression of the disease or may be induced by a therapeutic intervention (12, 13). In a clinical trial, the knowledge of instrument's responsiveness helps in the selection of measures, in setting the correct sample size and assists in prioritising the number of outcomes to be assessed. Responsiveness is the most important property of a questionnaire for use within randomized trials, as, fewer patients need to be included to demonstrate a significant difference between two treatment options when a more sensitive questionnaire is available. A pre-requisite of its use is a documented and satisfactory content and construct validity.

Disease-specific scales, although they have a narrow focus, have generally been reported to be more responsive than generic health status measures (14). The EORTC QLQ-CR38 colorectal module and the colorectal specific items of FACT-C may be more relevant for the patient with CRC and the practitioner, as they are set to more accurately detect specific clinical effects of the disease.

The responsiveness of questionnaires may also vary according to the treatments received. The EORTC QLQ-C30 generic questionnaire which includes items on chemotherapy side-effects (fatigue, nausea/vomiting, diarrhoea) should be more responsive to change during chemotherapy than a specific questionnaire such as QLQ-CR38 or FACT-C. Conversely, variations of QoL scores in patients treated by radiotherapy or surgery (15) would be more accurately detected by disease-specific questionnaires such as QLQ-CR38 or FACT-C.

This study was therefore designed to compare the responsiveness of the EORTC QLQ-C30, QLQ-CR38 and FACT-C questionnaires, based on the course of QoL during different treatments for colorectal cancer.

Patients and methods

This is a prospective longitudinal study carried out in four French hospitals (Alexis Vautrin Cancer Centre, Nancy and Oscar Lambret Cancer Centre, Lille; Nancy and Besançon university hospitals) between April 2003 and February 2007. The institutional review board had approved the study.

Patients:

Patients who had histologically proven colorectal adenocarcinoma, an age above 18 years, able to read, speak and write French, no psychiatric conditions that might interfere with QoL assessment, and life expectancy greater than 3 months were eligible.

Patients were not eligible if participating in another QoL survey, in case of cognitive impairment, or previous or concomitant other cancer (with the exception of in situ tumours and basal cell or squamous cell skin cancers). Written informed consent from patients and permission from an ethics committee were obtained.

Two different groups of patients were recruited:

- before starting adjuvant or palliative chemotherapy (chemotherapy group) ,
- before starting preoperative radiotherapy for rectal cancer (radiotherapy group) : Preoperative radiotherapy delivered 45 grays in 25 fractions (five weeks) with or without concomitant chemotherapy.

Measures and data collection procedure:

Patients characteristics and clinical data were collected at baseline. QoL assessment was performed using three questionnaires: the Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C version 4.0), the EORTC QLQ-C30 version 3.0 and the EORTC QLQ-CR38. The EORTC colorectal questionnaire (QLQ-CR38) was developed to be used in conjunction with the QLQ-C30. And the FACT-C combines the FACT-G with a CRC subscale (CCS). The 3 questionnaires FACT-C, QLQ-C30 and QLQ-CR38 were administrated together.

The order in which these questionnaires were administrated to patients was randomized by center from a pre-established table of random number to avoid any systematic order.

According to the type of treatment, different timing of QoL measurements were used:

- Patients treated by adjuvant or palliative chemotherapy were asked to complete the questionnaires (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR38 and FACT-C) before the first, third and fourth courses of chemotherapy. The interval between two assessments was 2 weeks.
- For patients treated by preoperative radiotherapy for rectal cancer, the three questionnaires were to be completed before radiotherapy and during the last week of treatment.

The developers of the EORTC QLQ-C30 provide information on what a clinically important difference is for this questionnaire. They have suggested that in groups, the mean change scores was about 5 to 10 in the means scores for those who reported a “little” change, about 10 to 20 for those who reported “moderate” change, and more than 20 for those who reported “very much” change (16).

Change in health status since the first measurement time (patient’s assessment) was recorded at the third measurement time (before the fourth course of chemotherapy) for patients receiving chemotherapy and at the second measurement time (during the last week of radiotherapy) for patients treated by radiotherapy. The patient’s overall assessment of his/her change in state of health was the reference criterion to evaluate the responsiveness of the questionnaires. The question was worded: “Compared to the situation before your treatment, how would you evaluate your state of health?” It was recorded according to seven levels of answers: the first 3 answers (much worse, moderately worse and slightly worse) were considered to reflect a clinically significant deterioration, the fourth answer (no change) was considered to reflect stability and the last 3 answers (slightly better, moderately better and much better) were considered to reflect clinically significant improvement.

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using a pre-specified plan.

Subscores of the EORTC QLQ-C30 and QLQ-CR38 and the FACT-C were computed according the instructions of the developers. Transformed FACT-C subscores were determined by converting the original values linearly to a range of 0 (worst QoL) to 100 (best QoL) to facilitate readability of the tables. QoL scores (quantitative variables in each scales) were expressed as mean and standard deviation. The Wilcoxon test was used to test differences between values of the two measurements in each group. Statistical significance for analyses was considered to be at $p < 0.05$.

Test retest reliability was assessed between the third and the fourth courses of chemotherapy in patients receiving chemotherapy who reported no change in state of health. For the reliability, it was decided that a sample of 30 patients at least who stated they had no change in health between the 2 testing times is sufficient because it can be approximated by the standard normal distribution. The Intra-class correlation coefficient (ICC) was computed from a one-way analysis of variance (ANOVA). ICC is the ratio of the variance of interest to the sum of the variance of interest plus error (17). PROC GLM in SAS 9.0. calculates the between and within subject variation, the ICC and its confidence limits. A value between 0 and 0.2 is usually considered to be poor, between 0.2 and 0.4 fair, between 0.4 and 0.6 moderate, between 0.6 and 0.8 good, and a value greater than 0.8 is usually considered to be excellent (18).

Responsiveness statistics included the Standardized Response Mean (SRM) and the Effect Size (ES).. It is based on the comparison of signal (mean change in clinically changed patients) to noise (SD of change in stable patients). The SRM is calculated as the mean change in score divided by the standard deviation (SD) of individuals change in score (19). The ES have been used to interpret differences or changes in health related to quality of life following treatment. It is calculated as the mean change in score divided by the SD of individuals baseline score (9). Cohen suggested that an ES absolute value of 0.2 to 0.5 should be regarded as “small”, 0.5 to 0.8 as “moderate” and those above 0.8 as “large” (18). We used the same threshold levels for SRM. Cohen’s effect size may be influenced by the degree of homogeneity or heterogeneity in the sample. SRM is sensitive to within-subject variability, while ES is sensitive to between-subjects variability. Indeed, the ES statistics relates change over time to the SD of baseline scores and the SRM compares change to the SD of change. Responsiveness was assessed using data from patients deemed to have improved as recommended (20). We used a bootstrap methods to estimate 95% confidence intervals for the SRM and ES (21). No literature was found to describe the calculation of a sample size for a study to explore responsiveness. For this study it was estimated that a sample at least the same size as for the reliability study should be used.

Data were analysed using Statistical Analysis System software version 9.0 (Cary, North Carolina, USA, 2004) for windows.

Results

Sociodemographic and clinical data:

Between April 2003 and February 2007, 127 patients enrolled in the study: 71 patients in the chemotherapy group and 56 in the radiotherapy group. Sociodemographic characteristics of the study population and medical data are presented in Table 1. Compliance with the study was excellent and no patients were lost to follow-up.

Between the first and the fourth courses of chemotherapy, five patients perceived their health as worsened, 34 as stable and 17 as improved.

Between the starting and the last week of radiotherapy, ten patients perceived their health as worsened, 21 as stable and 22 as improved.

Test-retest reliability

The test-retest reliability of the questionnaires was studied among 34 patients receiving chemotherapy who perceived their health stable (Table 2). The ICC of the QLQ-C30 scales ranged from 0.33 for diarrhoea (ICC=0.33; CI_{95%} = [-0.003 to -0.60]) or Global QoL/GHS (ICC=0.33; CI_{95%} = [-0.01 to 0.59]) to 0.87 (CI_{95%} = [0.76 to 0.93]) for physical function. The ICC of QLQ-CR38 questionnaire was good or excellent except for weight loss (ICC=0.36; CI_{95%} = [0.02 to 0.63]).

The reproducibility of all of the FACT-C domains was good with ICC greater than 0.60 except for Social / Family Well-Being (ICC=0.51; CI_{95%} = [0.23 to 0.73]).

Description of the QoL scores and responsiveness of the questionnaires:

- Chemotherapy group :

Between the first and the fourth courses of chemotherapy, five patients perceived their health as worsened, 34 as stable and 17 as improved. Among 17 patients in improvement, 12 patients were slightly better, 3 moderately better and only 2 patients were much better.

Description of scores for all patients in chemotherapy group who perceived improved health (Table 3):

Between the first and the fourth courses of chemotherapy, patients reported “moderate” change for 5 functional scales (difference scores superior to 10 points) and they reported “very much” change for role function scale (difference score superior to 20 points). All these scales had difference of scores statistically significant ($p < 0.05$) except “social function” scale ($p = 0.16$).

Patients also reported “moderate” change of fatigue, pain, insomnia and appetite loss with a decrease of these symptoms (difference scores superior to 10 points). But only “fatigue” domain had difference of scores statistically significant ($\Delta = -16.3$ (SD=25.8), $p = 0.02$).

Considering QLQ-CR38 scores, statistically significant differences of the scores was observed only for the future perspective single item and the weight loss scale which showed “very much” change with difference scores superior to 20 points ($\Delta_{\text{future perspective}} = +22.9$ (SD=31.5), $p = 0.01$ and $\Delta_{\text{weight loss}} = -22.9$ (SD=33.8), $p = 0.02$).

For the FACT-C scales, no statistically significant differences of the scores including global score were observed except for functional well-being scores ($\Delta = +10.0$ (SD=13.2), $p = 0.007$).

Responsiveness (Table 3):

The indicators of responsiveness (SRM and ES) have been calculated also for patients who perceived their health as improved.

The physical, role, emotional and cognitive function and the fatigue scale of the QLQ-C30 appeared to be responsive with values of the indicators (SRM and ES) greater than 0.5 reflecting moderate ability to detect an effect of chemotherapy treatment. The global QoL/GHS score proved responsive in detecting treatment effect (SRM = 0.96). The indicators of responsiveness for the future perspective, weight loss and sexual dysfunction in women subscales of the QLQ-CR38 questionnaire reflected moderate ability to detect an effect of chemotherapy on change of clinical state (absolute values of SRM and ES between 0.51 and 0.79).

The changes in clinical state evaluated by the total score of the FACT-C questionnaire were not significant (SRM and ES < 0.20). Only a moderate ability of the functional well-being scale to detect an effect of treatment was observed (SRM and ES between 0.58 and 0.75).

- **Radiotherapy group :**

Between before and the last week of radiotherapy, ten patients perceived their health as worsened, 21 as stable and 22 as improved. And among 22 patients in improvement, 16 patients were slightly better, 4 moderately better and only 2 patients were much better.

Description of scores for patients in radiotherapy group who perceived improved health (Table 4) :

A “small” deterioration of physical ($\Delta = -6.5$, $SD = 16.4$), role ($\Delta = -6.3$, $SD = 28.1$), and social functioning ($\Delta = -5.3$, $SD = 22.0$) of QLQ-C30 and a “moderate” increase of constipation symptom ($\Delta = +12.1$, $SD = 24.2$) was observed during the last week of radiotherapy as compared to baseline and these differences were statistically significant only for constipation symptom ($p = 0.03$)

No statistically significant changes were observed in QLQ-CR38 scales except for radiation-induced effects micturition scale ($\Delta = +19.3$ ($SD = 21.9$), $p = 0.0006$) and sexual enjoyment scale ($\Delta = -26.7$ ($SD = 30.6$), $p = 0.02$). Indeed, Patients reported “very much” change of sexual enjoyment scale with a decrease in sexual enjoyment.

For the FACT-C scales, no statistically significant differences of the scores including global score were observed.

Responsiveness (Table 4) :

The indicators of responsiveness (SRM and ES) have been calculated for patients who perceived their health as improved.

The SRM for the global QoL/GHS score was 0.21, reflecting a minimal ability to detect an effect of radiotherapy treatment on clinical change, as well as the pain (SRM = 0.30) and constipation (SRM = 0.50) subscales or items.

Indicators of responsiveness for the various scores of the QLQ-CR38 questionnaire reflected a fair ability to detect a treatment effect on clinical change. Only indicators for radiation-induced effects on micturition and sexual enjoyment (absolute values greater than or equal to 0.71) reflected a good responsiveness.

Analysis of responsiveness in all domains and the global score of the FACT-C questionnaire proved a fair ability to detect a particularly treatment effect. (absolute values of SRM and ES indices between 0.14 and 0.45).

Discussion

Test-retest reliability and responsiveness are two essential properties of a measuring instrument. To be responsive, a questionnaire should be reproducible (22, 23): if an instrument is unreliable, it will be less responsive.

In CRC patients, the reproducibility of the EORTC QLQ-C30 questionnaires is good or excellent except for nausea/vomiting subscale which can be explained by changes in the symptom intensity and changes in antiemetic treatment and for QoL/GHS of the EORTC QLQ-C30 questionnaire without a clear explanation.

The reproducibility of QLQ-CR38 questionnaire was good or excellent.

The FACT-C showed a good reproducibility except for the social/family well-being subscale ($ICC < 0.60$).

The responsiveness of each of these 3 questionnaires, according to the patient's assessment of his/her change in state of health, differs according to treatment type:

- The EORTC QLQ-C30 questionnaire, compared to the QLQ-CR38 and FACT-C, appears as the most appropriate instrument to measure and to detect effect of chemotherapy on QoL changes of patients. Indicators of responsiveness of the global QoL/GHS score reflect moderate ability (ES) or a good ability (SRM) to detect an effect of chemotherapy on change of health status.

- In our study, the QLQ-CR38 and the FACT-C questionnaires provided little clinically relevant information during chemotherapy or radiotherapy. Four of the 12 scores of the QLQ-CR38 are related to sexuality and many answers to questions on this topic were missing. These conclusions are similar whatever the indicator of responsiveness used: Standardized Response Mean and Effect Size, all going in the same direction.

Sensitivity of these questionnaires to detect change compared to the patient's assessment significantly differs according to the type of treatment (chemotherapy, surgery or radiotherapy). The best correlation between QoL assessment by self-rating questionnaires and the patient's overall assessment of his/her change in state of health is observed in patients receiving chemotherapy but only with the QLQ-C30. Indeed, measurements of functional scales and global QoL scores of the QLQ-C30 questionnaire are the most sensitive except for social function scale.

Our results suggest a lack of sensitivity of these QoL questionnaires compared to the patient's overall assessment of his/her change in state of health.

These results of responsiveness in patients receiving chemotherapy are confirmed by the evolution of the QoL scores between the first and the fourth course of chemotherapy. Indeed, a clinical relevant variation was observed for all functional scales by the QLQ-C30, with mean difference superior to 10 points in ten scales and superior to 5 points for all scales.

These results can be explained by items on chemotherapy side-effects such as fatigue. No significant score's variations appeared with the FACT-C questionnaire which could be because this scale summates individual items that may not be changing in the same direction. Only the functional well-being subscale reflects a good ability to detect an effect of chemotherapy on change of health status in patients. And a statistically significant score's variation was observed for this scale.

That is likely to explain that this questionnaire is less responsive than the EORTC QLQ-C30.

It should be note that, as SRM is unrelated to sample size and unit of measure, it lends itself to comparison between different measures which have been tested on samples of different sizes.

Interpretation of the results of the course of QoL scores and their responsiveness for patients receiving chemotherapy was performed independently of the chemotherapy regimen. Different chemotherapy regimens were used, responsible for various adverse effects, allowing better generalization of the results.

The EORTC QLQ-C30 detect QoL impairments in dimensions that are not specifically related to the primary cancer (24) and to the specific treatment. Consequently, for patients treated by radiotherapy with specific consequences, the indicators of responsiveness of the EORTC QLQ-C30 are interpreted as poor for the most part of functional or symptom scales and single items. The specific consequences of rectal radiotherapy are more accurately detected by adapted disease-specific subscales. The CCR Specific, the TOI Colorectal subscales and the FACT-C total score have been shown to be more responsive than the four general domains in this study such as previously shown by Ward et al (6). Yost et al (25) identified the minimal important difference (MID): 1-2 points for the CCR specific, 4-6 points for the TOI colorectal and 5-8 points for the FACT-C, original 0-28, 0-84 and 0-136 scale respectively.

However, we did not observe these results for these 3 subscales in patients ongoing radiotherapy.

The FACT-G questionnaire seems particularly useful as it provides a global score making it easier to use in the context of therapeutic trials (14). It includes only four questions on symptoms. It may investigate psychological, social and familial well-being more thoroughly than the EORTC QLQ-C30. The colorectal module (FACT-C) is simple and comprises only nine questions. However, in this study, assessment of QoL by FACT-C questionnaire and its responsiveness are not conclusive.

The samples of patients might clearly differ between groups, which is plausible regarding differing severity when chemotherapy or radiotherapy is indicated, with a large heterogeneity of chemotherapy regimens, while radiotherapy treatment group was more homogeneous. A true difference in questionnaire is therefore likely to hold true, explaining differential behaviour in ability to detect changes according to treatment.

Two of these three questionnaires (EORTC QLQ-C30 and FACT-C) are comparable on construct, as they investigate the same functional domains. Specific questions of the EORTC QLQ-CR38 module cannot be compared to those of the EORTC QLQ-C30 and FACT-C questionnaires, which investigate more functional domains. These 3 questionnaires referred to quality of life issue structured differently.

Recently an updated version of the QLQ-CR38, the QLQ-CR29, has been developed (26, 27). It has revised scales about sexual functioning and gastrointestinal function to improve participation and compliance. Indeed, the sexual domain is limited to 2 items and this questionnaire separate items for patients with and without stoma.

A limitation of this study is that the responsiveness analysis relied only on patients who perceived their health as improved. We did not analyse the responsiveness in patients with a decline in health due to the low number of patients. The response-shift phenomenon can be a possible explanation for the large percentage of patients who reported an improvement in their health status, after treatment, while only a small percentage of participants reported a decline in health status. Response-shift can be considered the result of an adaptive response to a changed health status, and as such is viewed as a positive phenomenon. Several studies showed that it is plausible that a change in health perception is not primarily introduced by an intervention (e.g. chemotherapy), but by coping with the disease itself (28, 29).

An other limitation is that the questionnaire scales are differently constructed, therefore, it was difficult to compare directly the responsiveness of these questionnaires. Indeed, while some QoL measures include single symptoms items, others include summated scales. For example "diarrhea" is measured by a single item in QLQ-C30 questionnaire. However, diarrhea is part of the "colorectal cancer specific" concerns in FACT-C. Nausea and pain are separate two-item symptom scales in QLQ-C30, while they are both included in the "physical well-being" scale of FACT-C.

We studied the responsiveness according to treatment type, the role played by the disease itself or long-term complications have not been examined. It could be considered a limitation of this study.

Conclusion

The present results showed that the responsiveness of QoL questionnaires, an essential property, is different according to the type of treatment.

We hypothesized that disease-specific scales tend to be more responsive than generic health status measures. Since their content focuses on aspects of health that are relevant to a particular group of patients with specific condition. Unfortunately, our results were not conclusive. We observed that EORTC QLQ-C30 functional subscales may be responsive to improvement in overall health state in patients undergoing chemotherapy and we confirm that QLQ-CR38 needs improvement. An updated version of the QLQ-CR38, the QLQ-CR29 is now available (26, 27). Generic instruments provide a broader context in which to interpret the information about change in QoL.

This study on responsiveness of the questionnaires provides arguments for the choice of generic to assess QoL in patients with CRC.

ACKNOWLEDGEMENTS

We gratefully acknowledge C. Carnin, P. Bataillard, E. Petit and E Lesieu for assistance with patient interviews, Thomas Roederer at the center of clinical epidemiology, INSERM CIE 6 University hospital Nancy for statistical assistance. We thank the physicians G. Créhange, P. Maingon, G. Truc, J. Fraisse, J. Cuisenier, B. Chauffert, E. Désandes and J.M. Tortuyaux who helped to recruit patients. We also thank Sonya Eremenco, Evanston, Illinois, for permission to use the FACT-C, and the EORTC QoL Unit, Brussels, for permission to use the EORTC QLQ-C30 and QLQ-CR38 questionnaires. This study was supported by grants from the French Ministry of Health Clinical Research Hospital Program (PHRC 2004) and the cancéropole Grand-Est.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None

REFERENCES

1. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. **Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures.** *Bmj* 2002;324(7351):1417.
2. 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(5):365-76.
3. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J. **Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer.** *Qual Life Res* 1994;3(5):353-64.
4. Sprangers MA, te Velde A, Aaronson NK. **The construction and testing of the EORTC colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38).** *European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life.* *Eur J Cancer* 1999;35(2):238-47.
5. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. **The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure.** *J Clin Oncol* 1993;11(3):570-9.
6. Ward WL, Hahn EA, Mo F, Hernandez L, Tulsky DS, Cella D. **Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) quality of life instrument.** *Qual Life Res* 1999;8(3):181-95.
7. Conroy T, Mercier M, Bonnetterre J, et al. **French version of FACT-G: validation and comparison with other cancer-specific instruments.** *Eur J Cancer* 2004;40(15):2243-52.
8. Katz JN, Larson MG, Phillips CB, Fossel AH, Liang MH. **Comparative measurement sensitivity of short and longer health status instruments.** *Med Care* 1992;30(10):917-25.
9. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. **Effect sizes for interpreting changes in health status.** *Med Care* 1989;27(3 Suppl):S178-89.
10. Hawley DJ, Wolfe F. **Sensitivity to change of the health assessment questionnaire (HAQ) and other clinical and health status measures in rheumatoid arthritis: results of short-term clinical trials and observational studies versus long-term observational studies.** *Arthritis Care Res* 1992;5(3):130-6.
11. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. **Measuring health-related quality of life.** *Ann Intern Med* 1993;118(8):622-9.
12. Guyatt G, Walter S, Norman G. **Measuring change over time: assessing the usefulness of evaluative instruments.** *J Chronic Dis* 1987;40(2):171-8.
13. Guyatt GH, Deyo RA, Charlson M, Levine MN, Mitchell A. **Responsiveness and validity in health status measurement: a clarification.** *J Clin Epidemiol* 1989;42(5):403-8.
14. Conroy T, Blazeby JM. **Health-related quality of life in colorectal cancer patients.** *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3(4):493-504.
15. Guren MG, Dueland S, Skovlund E, Fossa SD, Poulsen JP, Tveit KM. **Quality of life during radiotherapy for rectal cancer.** *Eur J Cancer* 2003;39(5):587-94.
16. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. **Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.** *J Clin Oncol* 1998;16(1):139-44.
17. Fleiss JL, Shrout PE. **The effects of measurement errors on some multivariate procedures.** *Am J Public Health* 1977;67(12):1188-91.
18. Cohen J. **Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences.** New York, NY, *Academic.* 1977:8.
19. Katz JN, Phillips CB, Fossel AH, Liang MH. **Stability and responsiveness of utility measures.** *Med Care* 1994;32(2):183-8.
20. Beaton DE, Bombardier C, Katz JN, Wright JG. **A taxonomy for responsiveness.** *J Clin Epidemiol* 2001;54(12):1204-17.
21. Wasserman S, Bockenholt U. **Bootstrapping: applications to psychophysiology.** *Psychophysiology* 1989;26(2):208-21.
22. Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. **Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistics and strategies for evaluation.** *Control Clin Trials* 1991;12(4 Suppl):142S-158S.
23. Terwee CB, Dekker FW, Wiersinga WM, Prummel MF, Bossuyt PM. **On assessing responsiveness of health-related quality of life instruments: guidelines for instrument evaluation.** *Qual Life Res* 2003;12(4):349-62.
24. Bombardier C, Melfi CA, Paul J, et al. **Comparison of a generic and a disease-specific measure of pain and physical function after knee replacement surgery.** *Med Care* 1995;33(4 Suppl):AS131-44.
25. Yost KJ, Cella D, Chawla A, et al. **Minimally important differences were estimated for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) instrument using a combination of distribution- and anchor-based approaches.** *J Clin Epidemiol* 2005;58(12):1241-51.
26. Gujral S, Conroy T, Fleissner C, et al. **Assessing quality of life in patients with colorectal cancer: an update of the EORTC quality of life questionnaire.** *Eur J Cancer* 2007;43(10):1564-73.

27. Whistance RN, Conroy T, Chie W, et al. **Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer.** *Eur J Cancer* 2009;45(17):3017-26.
28. Sprangers MA, Schwartz CE. **Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model.** *Soc Sci Med* 1999;48(11):1507-15.
29. Visser MR, Oort FJ, Sprangers MA. **Methods to detect response shift in quality of life data: a convergent validity study.** *Qual Life Res* 2005;14(3):629-39.

Table 1. Sociodemographic and clinical patient characteristics

	Chemotherapy Group	Radiotherapy Group	P	Total
N	71	56		127
Age (years)				
Median	60	66	0.001	64
Gender (%)				
Men	38 (53)	43 (77)	0.007	81 (64)
Women	33 (47)	13 (23)		46 (36)
Marital status (%)				
Single	3 (4)	4 (7)	0.52	7 (6)
Married	53 (69)	44 (80)		97 (76)
Widower	7 (6)	5 (4)		12 (9)
Divorced	8 (21)	3 (9)		11 (6)
Localisation (%)				
Colon	55 (76)	1 (2)	<.0001	56 (44)
Rectum	16 (24)	55 (98)		71 (56)
Disease status (%)				
Non metastatic	30 (42)	50 (89)	<.0001	80 (63)
Metastatic	40 (56)	5 (9)		45 (35)
Unknown	1 (2)	1 (2)		2 (2)

Table 2. Test-retest reliability (ICC) of the QLQ-C30, QLQ-CR38 and FACT-C for patients with stable colorectal cancer undergoing chemotherapy (data obtained between the third and the fourth treatment)

	n	ICC^a	95% CI^b
EORTC QLQ-C30:			
<i>Functional scales:</i>			
Physical function	34	0.87	0.76-0.93
Role function	33	0.80	0.64-0.90
Emotional function	34	0.73	0.52-0.85
Cognitive function	34	0.79	0.62-0.89
Social function	34	0.84	0.71-0.92
Global QoL/GHS	34	0.33	-0.01-0.59
<i>Symptom scales:</i>			
Fatigue	34	0.82	0.67-0.90
Pain	34	0.74	0.54-0.86
Nausea and vomiting	34	0.43	0.11-0.67
<i>Single items^c:</i>			
Dyspnoea	34	0.63	0.37-0.79
Sleep disturbance	34	0.76	0.58-0.87
Appetite loss	34	0.74	0.54-0.86
Diarrhoea	34	0.33	-0.003-0.60
Constipation	34	0.54	0.25-0.74
Financial impact	34	0.75	0.56-0.87
EORTC QLQ-CR38:			
<i>Functional scales:</i>			
Body image	32	0.71	0.49-0.85
Future perspective	32	0.76	0.56-0.87
Sexual functioning	31	0.82	0.66-0.91
Sexual enjoyment	11	NA	NA
<i>Symptom scales:</i>			
Radiation-induced effects micturition	32	0.67	0.43-0.82
Chemotherapy side effects	32	0.70	0.47-0.84
General gastrointestinal symptoms	32	0.65	0.39-0.81
Defecation problems	26	NA	NA
Stoma-related problems	6	NA	NA
Sexual dysfunction of men	14	NA	NA
Sexual dysfunction of women	3	NA	NA
Weight loss	32	0.36	0.02-0.63
FACT-C:			
Physical Well-Being	34	0.76	0.57-0.87
Social / Family Well-Being	33	0.51	0.23-0.73
Emotional Well-Being	34	0.79	0.62-0.89
Functional Well-Being	34	0.73	0.52-0.85
Colorectal Cancer Specific	34	0.77	0.59-0.90
FACT-C total score	34	0.75	0.55-0.87
Trial Outcome Index-Colorectal	34	0.82	0.66-0.90

^a Intraclass correlation coefficient; ^b confidence interval; NA: Not Applicable (n<30)

Table 3. Mean scores before the first course of chemotherapy, changes of scores between the first and the fourth courses of responsiveness statistics in patients who perceived improved health (n=17).

	n	Score before 1 st chemother. Mean (SD ^a)	Difference Mean (SD ^a)	P ^b	SRM ^c (CI 95%)	ES ^d (CI 95%)
EORTC QLQ-C30:						
Functional scales^e:						
Physical function	16	67.8 (30.2)	+14.9 (22.5)	0.02	0.64 (0.19;1.08)	0.48 (0.14;0.86)
Role function	16	55.9 (39.1)	+21.9 (16.7)	0.03	0.60 (0.08;1.13)	0.56 (0.10;1.07)
Emotional function	17	69.6 (16.1)	+16.2 (16.7)	0.003	0.84 (0.28;1.54)	1.00 (0.35;1.68)
Cognitive function	17	77.5 (20.4)	+10.8 (16.6)	0.02	0.64 (0.16;1.29)	0.52 (0.14;1.09)
Social function	17	62.7 (34.1)	+13.7 (38.3)	0.16	0.35 (-0.17;0.88)	0.40 (-0.20;0.89)
Global QoL/GHS	17	54.9 (20)	+14.2 (14.7)	0.001	0.96 (0.38;1.67)	0.71 (-0.23;1.44)
Symptom scales^f:						
Fatigue	16	42.8 (27.9)	-16.3 (25.8)	0.02	-0.63 (-1.07;-0.19)	-0.58 (-1.13;-0.15)
Pain	17	28.4 (31)	-17.6 (37.5)	0.07	-0.47 (-0.90;-0.09)	-0.56 (-1.07;-0.05)
Nausea and vomiting	16	12.7 (22.5)	-6.2 (21.8)	0.27	-0.28 (-0.69;0.28)	-0.27 (-0.66;0.25)
Single items^f:						
Dyspnoea	16	21.6 (26.2)	-8.3 (25.8)	0.22	-0.32 (-1.05;0.65)	-0.31 (-0.89;0.17)
Sleep disturbance	16	45.1 (31)	-12.5 (38.2)	0.21	-0.32 (-0.86;0.19)	-0.40 (-0.98;0.38)
Appetite loss	16	29.4 (30.9)	-12.5 (26.9)	0.08	-0.46 (-0.93;0.01)	-0.40 (-0.87;0.08)
Diarrhoea	17	19.6 (23.7)	+3.9 (33.1)	0.63	0.11 (-0.38;0.64)	0.16 (-0.41;1.17)
Constipation	17	17.6 (29.1)	-5.9 (27.0)	0.38	-0.21 (-0.75;0.31)	-0.20 (-0.67;0.31)
Financial impact	17	5.9 (17.6)	+3.9 (11.1)	0.16	0.35 (0.11;0.57)	0.22 (-0.05;0.49)
EORTC QLQ-CR38:						
Functional scales^e:						
Body image	16	81.7 (28)	+3.8 (14.2)	0.30	0.27 (-0.33;0.69)	0.13 (-0.13;0.37)
Future perspective	16	45.1 (28.7)	+22.9 (31.5)	0.01	0.70 (0.27;1.27)	0.79 (0.27;1.38)
Sexual functioning	14	20.2 (20.9)	+5.9 (16.8)	0.21	0.37 (-0.28;0.86)	0.28 (-0.15;0.83)
Sexual enjoyment	7	54.2 (43.4)	+9.5 (41.8)	0.57	0.23 (-0.56;1.28)	0.21 (-0.73;0.91)
Symptom scales^f:						
Radiation-induced effects micturition	16	23.5 (15.2)	+4.8 (15.7)	0.23	0.30 (-0.23;0.91)	0.32 (-0.23;0.89)
Chemotherapy side effects	16	18.6 (19.5)	+4.2 (18.4)	0.38	0.23 (-0.30;1.1)	0.21 (-0.77;0.92)
General Gastrointestinal symptoms	16	23.0 (12)	-7.0 (14.3)	0.07	-0.49 (-1.38;0.11)	-0.58 (-1.45;0.17)
Defecation problems	13	15.4 (11.5)	-1.8 (8.2)	0.43	-0.22 (-1.10;0.41)	-0.16 (-0.65;0.32)
Stoma-related problems	4	31.0 (21.5)	-1.2 (13.7)	0.87	-0.10 (-1.15;1.02)	-0.05 (-1.96;2.43)
Sexual dysfunction of men	8	43.8 (41.7)	-2.1 (35.0)	0.87	-0.06 (-1.43;0.82)	-0.04 (0.84;0.64)
Sexual dysfunction of women	2	8.3 (11.8)	-8.3 (11.8)	0.50	-0.70 (-1.44;-0.31)	-0.70 (-1.44;-0.31)
Weight loss	16	25.5 (34.4)	-22.9 (33.8)	0.02	-0.67 (-1.01;-0.35)	-0.66 (-1.01;-0.36)
FACT-C^e:						
Physical Well-Being	17	78.0 (15.3)	+5.3 (15.8)	0.18	0.34 (-0.20;0.85)	0.34 (-0.17;0.87)
Social / Family Well-Being	17	74.3 (21.1)	+3.2 (18.3)	0.48	0.17 (0.47;0.59)	0.15 (-0.39;0.48)
Emotional Well-Being	17	74.3 (19.6)	+3.3 (13.7)	0.34	0.24 (-0.32;0.64)	0.16 (-0.16;0.48)
Functional Well-Being	17	50.8 (17.1)	+10.0(13.2)	0.007	0.75 (0.20;1.27)	0.58 (0.19;0.93)
Colorectal Cancer Specific	16	69.6 (10.6)	+3.9 (12.9)	0.25	0.30 (-0.26;0.88)	0.36 (-0.27;0.98)
FACT-C total score	17	69.5 (8.6)	+1.6 (9.0)	0.49	0.19 (-0.36;0.71)	0.18 (-0.35;0.81)
Trial Outcome Index-Colorectal	17	66.4 (10.6)	+4.7 (13.0)	0.152	0.36 (-0.20;0.96)	0.44 (-0.29;0.99)

^a Standard Deviation. ^b Wilcoxon test for the difference. ^c Standardized Response Mean. ^d Effect Size
^e Higher score indicates a higher level of functioning or better quality of life. ^f Higher score indicates more symptoms/problems. Bold indicate p values <0.05.

Table 4. Mean scores before the radiotherapy, change of scores between before and the last week of radiotherapy and responsiveness statistics in patients who perceived improved health (n=22).

	n	Score before radiotherapy Mean (SD ^a)	Difference Mean (SD ^a)	P ^b	SRM ^c (CI 95%)	ES ^d (CI 95%)
EORTC QLQ-C30:						
Functional scales^e:						
Physical function	22	83.9 (18.4)	-6.5 (16.4)	0.08	- 0.39 (-0.78;0.02)	- 0.35 (-0.85;0.21)
Role function	21	74.6 (27.2)	-6.3 (28.1)	0.07	- 0.22 (-0.74;0.22)	-0.23 (-0.78;0.21)
Emotional function	22	79.2 (17.8)	+3.8 (14.2)	0.23	0.26 (-0.19;0.67)	0.21 (-0.15;0.57)
Cognitive function	22	94.7 (7.9)	-4.5 (15.6)	0.19	- 0.29 (-0.67;0.17)	- 0.57 (-0.55;0.21)
Social function	22	78.8 (24.2)	-5.3 (22.0)	0.27	- 0.24 (-0.69;0.21)	- 0.21 (-0.78;0.16)
Global QoL/GHS	22	54.9 (22.7)	+5.7 (26.4)	0.32	0.21 (-0.32;0.53)	0.25 (-0.24;0.75)
Symptom scales^f:						
Fatigue	22	38.9 (25.1)	+2.0 (28.4)	0.74	0.07 (-0.37;0.56)	0.08 (-0.37;0.70)
Pain	22	23.5 (23.9)	+8.3 (27.6)	0.17	0.30 (-0.16;0.84)	0.34 (-0.16;1.04)
Nausea and vomiting	22	2.3 (7.8)	+3.0 (12.2)	0.26	0.24 (-0.21;0.70)	0.38 (-0.75;1.33)
Single items^f:						
Dyspnoea	21	11.1 (16.1)	0.0 (14.9)	1.00	0.0 (-0.52;0.44)	0.0 (-0.41;0.38)
Sleep disturbance	22	28.8 (34.6)	-7.6 (35.5)	0.33	- 0.21 (-0.62;0.30)	- 0.21 (-0.64;0.30)
Appetite loss	21	20.6 (28.8)	+4.8 (35.4)	0.54	0.13 (-0.31;0.66)	0.16 (-0.32;0.91)
Diarrhoea	22	28.8 (31.4)	-1.5 (33.3)	0.83	- 0.04 (-0.56;0.39)	- 0.04 (-0.48;0.56)
Constipation	22	15.2 (24.6)	+12.1 (24.2)	0.03	0.50 (0.06;0.97)	0.49 (0.06;1.20)
Financial impact	21	10.6 (26.0)	+5.7 (26.4)	0.33	0.22 (0.17;0.31)	0.06 (-0.15;0.24)
EORTC QLQ-CR38:						
Functional scales^e:						
Body image	20	90.9 (16.3)	-3.3 (14.5)	0.32	- 0.23 (-0.7;0.27)	- 0.20 (-0.81;0.50)
Future perspective	21	56.1 (26.0)	+4.8 (21.8)	0.33	0.21 (-0.23;0.72)	0.18 (-0.21;0.57)
Sexual functioning	20	16.7 (27.9)	-5.8 (21.8)	0.24	- 0.26 (-0.76;0.19)	- 0.20 (-0.54;0.17)
Sexual enjoyment	10	33.3 (49.4)	-26.7 (30.6)	0.02	- 0.87 (-1.79;-0.45)	- 0.53 (-1.03;-0.15)
Symptom scales^f:						
Radiation-induced effects micturition	21	21.7 (22.6)	+19.3 (21.9)	0.0006	0.88 (0.42;1.44)	0.85 (0.36;1.50)
Chemotherapy side effects	21	15.2 (23.6)	+5.3 (13.0)	0.08	0.40 (-0.11;0.89)	0.22 (-0.15;0.55)
General Gastrointestinal symptoms	21	26.7 (14.9)	-0.4 (11.9)	0.88	- 0.03 (-0.50;0.46)	0.02 (-0.38;0.36)
Defecation problems	19	37.6 (21.6)	-1.5 (14.8)	0.66	- 0.10 (-0.59;0.41)	- 0.07 (-0.42;0.27)
Stoma-related problems	1	9.5 (00.0)	+23.8 (-)	-	-	-
Sexual dysfunction of men	9	35.9 (44.5)	+7.4 (20.6)	0.31	0.35 (-0.28;1.09)	0.16 (-0.09;0.65)
Sexual dysfunction of women	2	16.7 (23.6)	+16.7 (0.0)	1.00	0	0.70 (0.65;1.10)
Weight loss	21	28.8 (34.6)	+1.6 (38.7)	0.85	0.04 (-0.40;0.55)	0.04 (-0.43;0.67)
FACT-C^e:						
Physical Well-Being	19	81.4 (16.4)	-5.0 (14.3)	0.15	- 0.34 (-0.77;0.17)	- 0.30 (-0.94;0.10)
Social / Family Well-Being	19	71.3 (25.7)	-7.4 (16.2)	0.06	- 0.45 (-0.96;0.09)	- 0.28 (-0.63;0.03)
Emotional Well-Being	19	77.5 (17.6)	0 (12.7)	1.00	0.0 (-0.78;0.31)	0.0 (-0.34;0.37)
Functional Well-Being	18	50.1 (20.0)	-2.5 (17.1)	0.55	- 0.14 (-0.71;0.40)	- 0.12 (-0.56;0.35)
Colorectal Cancer Specific	19	67.7 (11.5)	-3.2 (12.3)	0.27	- 0.26 (-0.64;0.24)	- 0.28 (-0.80;0.18)
FACT-C total score	19	69.1 (11.4)	-3.0 (8.5)	0.14	- 0.35 (-0.96;0.19)	- 0.26 (-0.64;0.15)
Trial Outcome Index-Colorectal	19	65.7 (13.7)	-2.6 (10.2)	0.29	- 0.25 (-0.78;0.31)	- 0.18 (-0.60;0.20)

^a Standard Deviation. ^b Wilcoxon test of the change. ^c Standardized Response Mean. ^d Effect Size .

^e Higher score indicates a higher level of functioning or better quality of life. ^f Higher score indicates more symptoms/problems. Bold indicate p values <0.05.

Annexe 1c :

C. Rotonda, F. Guillemin, T. Conroy. *Factors relating to fatigue in breast cancer patients during and after adjuvant chemotherapy: a review of the literature.*

Factors relating to fatigue in breast cancer patients during and after adjuvant chemotherapy: a review of the literature

C. Rotonda^{a,b,c,d,e}, F. Guillemin^{a,b,c,e}, T. Conroy^{c,d}

^a INSERM, CIC-EC CIE6, Nancy, France ;

^b CHU Nancy, Epidémiologie et Evaluation Cliniques, Nancy, France ;

^c Nancy-University, Paul Verlaine Metz University, Paris Descartes University, EA 4360 Apemac, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

^d Department of Medical Oncology, Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-les-Nancy, France.

^e Quality of Life in oncology platform, Cancerpole Grand-Est, Nancy, France.

Abstract

The aim of this literature review is to present a critical discussion of the available information on the potential factors relating to Cancer-Related Fatigue (C-rF) in breast cancer (BC) patients during and after adjuvant chemotherapy. Fatigue is one of the most common side effects of chemotherapy and studies on disease-free BC survivors show that more than 50% of patients continue to suffer from fatigue after the completion of treatment. Although fatigue is clearly prevalent in BC patients, it is difficult to identify consistent correlates of fatigue in this patients population. The factors most often implicated are the following: cancer treatment, anemia, medications, hormone deficiency or excess, psychological distress, sleep disturbances, excessive inactivity. Young age, symptoms of menopause, ability to work are also associated with C-rF but a clear scientific evidence is not established. The most recent studies explored the role of immune system and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis system as a possible predictor of C-rF in women with breast cancer. Nevertheless, the findings of studies which examined factors relating to fatigue in BC patients or survivors have been conflicting and further studies are needed.

Key words: Breast cancer, fatigue, adjuvant chemotherapy

Introduction

Adjuvant therapy for cancer usually refers to surgery followed by chemo- or radiotherapy to help decrease the risk of the cancer recurrence. Multiple randomized trials have shown that adjuvant chemotherapy improves long-term survival for most women with breast cancer (BC). But BC patients who are receiving chemotherapy may experience a variety of side effects including myelosuppression with consequent risks of infection or bleeding, nausea, vomiting and hair loss. Better antiemetics and growth factors increased the safety and the tolerability of adjuvant chemotherapy. However, more subtle adverse effects persist and fatigue is one of the most commonly reported side effects. According to the literature, 58-94% of BC patients experience fatigue during treatment with adjuvant chemotherapy but several studies suggest that fatigue may persist after end of treatments [1]. Mehnert et al. studied BC survivors 5 years after completion of adjuvant chemotherapy [2]. Their finding emphasizes the role of fatigue as one of the most common and long-term consequences of BC [2, 3]. Indeed, studies on disease-free BC survivors show that more than 50% of patients continue to suffer from fatigue after the completion of treatment [4, 5].

Fatigue is considered to be a multidimensional concept with several modes of expression: physical (e.g. diminished energy), cognitive (e.g. diminished concentration or attention) and affective (e.g. decreased motivation or interest). So, it is a problem involving chronic exhaustion and diminished capacity for physical activity that is not relieved by rest [6]. In addition, the impact of fatigue on Quality of Life (QoL) is relevant. Since it has a deleterious effect. But how much and in what ways does fatigue affect the QoL of BC patients? Two studies of the Fatigue Coalition tried to respond to these questions [7, 8]. This group assessed physical, mental, social, and economic impacts of the fatigue on the lives of cancer patients treated with chemotherapy alone or with radiotherapy and showed that a high percentage of their patients suffered fatigue that affected their physical and psychological well-being and ability to work.

Evaluation of fatigue in cancer patients is difficult due to the subjectivity of the measure of functional performance. Questionnaires have been developed to assess attributes that contribute to this problem [9-11]. Indeed, self-report measures are currently the gold standard for fatigue assessment.

Several factors are thought to contribute to cancer-related fatigue (C-rF), including direct effects of cancer, adverse effects of cancer treatment, psychological factors, comorbid physical symptoms, and comorbid medical conditions [12]. These factors might be related to fatigue during treatment, and play a role in the perpetuation of fatigue, long time after treatment for cancer has been completed. In some studies post-treatment fatigue seemed to be related to depression, anxiety, bad quality of sleep, use of catastrophizing as a coping strategy and menopausal symptoms [1, 4, 13-17]. Demographic and medical factors are also associated with fatigue in BC patients. Some studies showed that fatigued women with BC are younger and have a significantly lower income level than non fatigued women [14, 18-20]. Recent studies examined the relation between C-rF and biological factors. Indeed, these studies have shown a positive association between markers of inflammation and fatigue among patients receiving chemotherapy [21] or in BC survivors [18, 22]. Lower morning cortisol level, an indicator of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) dysregulation, has been linked to higher C-rF in BC survivors [23-25].

However, the associated factors may be inconsistent among the studies.

The aim of this review is to present a critical discussion of the available information on the potential factors relating to C-rF in BC patients during and after adjuvant chemotherapy.

Method

Criteria for considering studies for this review

Type of studies

Studies with a longitudinal or a cross-sectional design were included.

Type of participants

Women receiving active adjuvant treatment for BC and women who finished adjuvant treatment. Often BC survivors continue to receive hormone therapy for several years. Breast cancer occurs mainly in women, but men can get it, too. This review focused only on women with BC.

Search methods for identification of studies

The literature search resulted in the identification of a number of publications reporting on patients with BC who were receiving or had received adjuvant chemotherapy. Published articles were found using MEDLINE. The intention was to review all full-paper publications that have appeared in English language biomedical journal up to now. The search strategy included the combination of keys words 'fatigue' and 'breast cancer' and 'adjuvant chemotherapy'. We checked the reference list of relevant articles for additional studies.

A total of 192 citations were identified and after exclusion of duplicates, editorial and letters, the abstracts of 114 citations were reviewed. 79 abstracts which were not relevant to the review were excluded; 31 articles studied metastatic breast cancer, 17 articles were not in English or in French, 14 studies included also others cancers and 17 articles examined treatments different of adjuvant chemotherapy. Only 35 articles were selected.

The remaining papers were examined in this review. We obtained 29 full text articles for abstracts which appeared relevant to the review. These publications studied fatigue represented by different dimensions: physical fatigue (reduction activity), psychological aspects of fatigue (reduction motivation, cognitive symptoms)...

Studies included in this review were distributed in 2 groups: studies included BC patients who were receiving adjuvant therapy after their surgery and studies included BC survivors, i.e. women who had a BC and who had finished their treatments.

Results

There were 14 on BC patients receiving adjuvant treatment and 15 studies on BC survivors.

The total number of BC patients included in the 14 studies was 1294.

The 15 studies on BC survivors included women between 2 months and 10 years after completion of BC treatment. The total number of BC survivors included in the 15 studies was 6420.

Fatigue during adjuvant chemotherapy (tables 1 and 2)

Socio-demographic factors

De Jong et al. found that older patients reported significantly less mental fatigue than younger patients [26]. As regards marital status, divorced women were more fatigued than women living with a partner and were more fatigued than single women. De Jong et al. showed that fatigue was influenced by marital status but only for the "general fatigue"

dimension of the *Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)* [27]. However, these significant results were found only in these two studies. Other studies found that age was not associated with C-rF during adjuvant treatment [25, 28].

Disease/treatment and symptoms patterns

According to several studies of the same group, the type of surgery influenced all dimensions of fatigue [26, 27, 29]. Psychological dimensions of fatigue ('mental fatigue' and 'reduced motivation' of MFI-20) are affected by type of surgical operation [26]. Women with a mastectomy were more fatigued than women who underwent a lumpectomy [26, 27]. Probably, the extent of surgery influences the experience of fatigue, and the loss of a breast has devastating psychological effects on women.

Stage of disease did not predict C-rF in BC patients before and during adjuvant therapy [25, 28, 30]. Several studies showed also no relationship between fatigue and the type chemotherapy regimen [19, 25, 28, 31]. Tchen et al. suggested that type of chemotherapy ($p=0.06$) and number of courses of chemotherapy ($p=0.26$) were not significant factors of C-rF [31]. Nevertheless, number of treatments and the interval between the operation and the first treatment of chemotherapy seem to be important determinants [26]. The level of mental fatigue seemed to be higher in those with a large interval between operation and first treatment of chemotherapy. Women treated with chemotherapy and radiation were more likely to be fatigued than women treated with radiation alone or chemotherapy alone [17]. Indeed, De Jong et al. showed that receiving radiotherapy after chemotherapy led to an increase of fatigue. This may be explained by the trip to treatment centre. Women had to go each weekday to the radiotherapy centre during 5 weeks period [27].

Tchen et al. showed among 110 women receiving adjuvant chemotherapy that menopausal symptoms (hot flashes, cold sweats and night sweats) induced by chemotherapy ($p<0.001$), and hemoglobin level ($p=0.006$) both influenced fatigue [31]. Menopausal symptoms like night sweats, may have disturbed sleep while reduced hemoglobin may lower energy levels, and these effects account partly for fatigue.

Psychological patterns

Mood disturbance (i.e. depression and anxiety) plays a significant role in predicting C-rF before, during and after treatment. A strong relationship between mood disturbance before adjuvant therapy and C-rF at each time point was demonstrated in a longitudinal study [25].

Researchers hypothesized that BC patients experienced fatigue before the start of chemotherapy because they were depressed after they learnt that they had a cancer and the depression manifested itself as fatigue [32]. In this study, increased fatigue was associated with increased symptoms of depression. A second interpretation could be that the daytime fatigue is secondary to poor sleep ($p<0.0001$), as there was a significant relationship between increased fatigue and reports of poor sleep: correlation between total *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)* and total *Multidimensional Fatigue Symptom Inventory (MFSI-SF)* was 0.46 ($p<0.0001$) [32]. Moreover, according to three studies which examined the relationship between C-rF and sleep disturbance, subjective measures of sleep and fatigue were strongly correlated, but not objective measure of sleep, by using a wrist actigraph, and fatigue [32-34]. Actigraph convert kinetic energy from wrist movements into electrical energy proportional to activity.

During chemotherapy, increased fatigue was associated with decreased intensity and duration of bright light exposure [30]. In others words, chemotherapy side effects induce severe fatigue; severe fatigue causes less outdoor activity, and less time spend outdoors causes lower bright light exposure. So lower bright exposure then further exacerbates the fatigue.

Other studies also concluded that women's higher fatigue is related to lower QoL in most domains during and after adjuvant BC chemotherapy [31, 35]. Tchen et al. found that fatigue, menopausal symptoms and QoL were strongly correlated, but none of them were correlated with cognitive dysfunction [31].

Physical activity

De Jong et al. showed in 157 BC patients receiving adjuvant chemotherapy interviewed 4 or 5 times that C-rF is accompanied by a strong reduction in activity [29]. Previous studies have found no correlation between fatigue severity in BC patients and objective measures of activity [32, 34]. A study investigating a home-based walking exercise program to manage fatigue during BC treatment showed that this intervention could decrease fatigue and emotional distress while improving physical functioning and QoL during treatment [36].

Chronobiological factors

Several studies found that chemotherapy led to an increase in the circulating levels of important inflammatory mediators like vascular endothelial growth factor (VEGF) an angiogenic cytokine, the soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) or the proinflammatory cytokine interleukin-6 (IL-6). Inflammatory cytokines are often examined in the context of fatigue research.

Mills et al. showed that elevated chemotherapy led to an increase in VEGF and sICAM-1 levels and VEGF ($p < 0.01$) and sICAM-1 ($p < 0.02$) were related to the increased fatigue and/or poorer quality of life as a result of chemotherapy [21].

These results suggest that inflammation contributes to some of the fatigue and poorer functional outcomes in response to chemotherapy.

The dysregulation of Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-related biomarkers (serum cortisol, melatonin, serotonin, and bilirubin) may be among the mechanisms underlying fatigue, sleep disturbances and depressive symptoms [33, 37]. Payne et al. measured serum cortisol, melatonin, serotonin, and bilirubin levels during adjuvant chemotherapy. Cortisol levels decreased significantly the day after chemotherapy in the cancer group ($p < 0.0001$), the bilirubin level decreased significantly between cycle 1 and 4 in the BC group ($p = 0.018$), and the mean serum serotonin level was significantly lower in cycle 4 compared to cycle 1 ($p = 0.048$). Yet the researchers found only a significant correlation of serotonin with self-report fatigue during chemotherapy ($r = 0.61$, $p < 0.05$) [33].

Fatigue in breast cancer survivors (Tables 3 and 4)

Socio-demographic factors

A trend for younger patients to experience more fatigue after treatments completion was described [14, 16, 38, 39]. Indeed, a cross-sectional study of 40 BC survivors suggested that fatigued women were significantly younger, were less likely to be married or in a committed relationship and had significantly a lower income level than non fatigued women [14]. However others did not find a significant concurrent relationship between C-rF and age [20]. In a more recent study, the same group used a longitudinal study to evaluate the prevalence, persistence, and predictors of posttreatment fatigue in BC survivors [17]. They examined socio-demographic predictors of fatigue and only lower income was significantly associated with fatigue group at follow-up ($p = 0.05$). From a cross-sectional study of 109 BC survivors, it was suggested that women with highest level of education had significantly lower mean score of fatigue than women with 2 years of college or less [20]. A subsequent study found no association between educational level and C-rF [2].

Others found a strong correlation between C-rF and employment, indeed, employed women were most likely to report fatigue (OR=1.28; IC95%: 1.00-1.65) [16].

Disease/treatment and symptoms patterns

Disease and treatment patterns potentially predicting C-rF include stage of disease, type of surgery, type of adjuvant therapy and number of chemotherapy cycles.

Several cross-sectional studies found no correlation between disease stage and C-rF in BC survivors [5, 20, 40]. Similarly, type of surgery (lumpectomy or mastectomy) did not predict C-rF in BC survivors [1, 4, 5], except in one study who found mastectomy (breast conserving versus mastectomy) had a borderline significant effect on physical feelings of fatigue assessed with *the MFI-20* ($p=0.05$) [2]. Several studies also showed that patients who received chemotherapy with or without radiotherapy had higher C-rF levels than those receiving radiation therapy alone [20]. But this difference may be partly due to disease stage, because women with more advanced stages of BC received combination therapy. Mar Fan et al. assessed factors predicting C-rF in a large cohort of patients 1 and 2 years after adjuvant treatments and found no correlation between C-rF and type of chemotherapy, numbers of courses of chemotherapy, adjuvant radiotherapy and adjuvant hormonal therapy [41]. However, a current study in long-term survivors suggest that the effect of cancer treatments may be most apparent longer-term BC survivors but in this study the initial assessment was after cancer diagnosis and treatment so the authors can not determine whether fatigue was specifically related to cancer [17]. So, although treatment seemed to play a role in the fatigue, results of studies suggest that treatment is not primary contributor to enduring fatigue in breast cancer survivors [14, 38]. Actually, majority of studies among BC survivors have not assessed the type and duration of chemotherapy. Therefore, it is unclear whether the intensity of chemotherapy received had any impact of fatigue level. Nieboer et al. found no significant differences in fatigue between standard and high-dose chemotherapy among BC survivors 3 years after treatment [42]. Prospective studies that assess women before treatment onset and include a healthy comparison group are needed to determine whether fatigue is linked to cancer diagnosis and treatment, and to identify common predictors of fatigue in cancer survivors and healthy women.

Only a significant association between menopausal symptoms and fatigue was observed at both 1 and 2 years ($p<0.0001$) [41]. However, an other longitudinal study found no association between C-rF and induction of menopause [13].

To summarize, pain occurred secondary to treatment, sleep disorders, menopausal symptoms are strong predictors of fatigue in BC survivors [14, 16, 39, 43]. Another factor that may contribute to fatigue severity is the occurrence of treatment-related symptoms.

Psychological patterns

Seven cross-sectional [5, 14-16, 18, 38, 39]. and four longitudinal [1, 13, 17, 42] studies demonstrated a significant association between C-rF and depression/anxiety or mood disorders in BC survivors. Sugawara et al. examined associated factors in BC survivors without depression and showed that anxiety score evaluated by the *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*, was correlated significantly with scores on the total, affective, and cognitive subscales of the *Cancer Fatigue Scale (CFS)* [15]. According to Okuyama et al., dyspnea, insufficient sleep and depression accounted for a total of 46 % of variance in fatigue [5]. Nieboer et al. shown that the strongest predictor of fatigue was the SF-36 mental health score, even 3 years after adjuvant chemotherapy ($p<0.001$) [42]. However, because of the cross-sectional design of these studies, it is impossible to determine which of these states came first. Indeed, some characteristics of this fatigue may be confused with and/or concealed by those of depression. Only one study examined the frequency of

fatigue and associated factors in disease-free BC patients without major depression [15]. The authors concluded that the fatigue of disease-free BC patients without major depression is explained mainly by the presence of high anxiety and emotional instability rather than physical or cancer-related or treatment-related causes. A recent longitudinal study conducted in breast cancer survivors 5-10 years following adjuvant chemotherapy found that women who experience depressive symptoms in the first year after diagnosis are at increased for long-term fatigue [17]. Mar Fan et al. found no significant difference in overall QoL scores measured by the *Functional Assessment of Cancer Therapy General (FACT-G)*, between BC patients and healthy controls by 1 and 2 years of follow-up.

A second interpretation of the increase of fatigue would be that the daytime fatigue is secondary to poor sleep, as there was a significant relationship between increased fatigue and reports of poor sleep. Sleep disorders have often been cited like to predict fatigue during adjuvant treatment and also after treatment [5, 16, 38]. Nevertheless, causes of sleep problems have not been extensively investigated. It is possible that sleep problems are the result of anxiety. In recent studies, sleep disturbances were measured by sleep wrist actigraphy. It was used to record behaviour and to measure circadian rhythms [32, 33]. But in these studies, objective measure of sleep and fatigue are not correlated.

A factor rarely assessed that may have a potent impact on fatigue is risk of cancer recurrence. Indeed, women at highest risk may receive more intensive chemotherapy regimens but may also experience more distress symptoms because they continue to worry about their future health after completion of treatment. Bower et al. studied the relation between the fear of recurrence measured with the *Fear of Recurrence Scale* and fatigue among BC survivors [17]. They found that fear of cancer recurrence was significantly associated with fatigue in the bivariate analyses but not in multivariate logistic regression (n=763 BC survivors: 257 fatigued patients and 504 non fatigued patients).

Physical activity

The relationship between fatigue and physical activity has rarely been investigated in studies with women who had finished treatment, certainly because these studies have often a cross-sectional design. Results from one study in BC survivors suggest that after treatment for cancer lower physical activity is related to more severe fatigue [38]. This study has a cross-sectional design and used 3 items of the *Checklist Individual Strength* to measure physical activity; in addition, patients filled out a daily *Self-Observation List* during a period of 12 days and fatigue was registered four times a day in this list. A second study of this research group examined the relation between fatigue and objective physical activity [43]. Objective physical activity was measured with the actometer during a 12-day period. Still, this study showed that fatigue is not correlated with daily self-reported and objective physical activity (respectively $p=1,31$ and $p=0,613$).

Further research is required to clarified the relationship between physical activity and fatigue after successful treatment for breast cancer, using a longitudinal design.

Chronobiological factors

Authors who have studied the relation between C-rF and biological markers, hypothesized that inflammatory alterations underlie persistent unexplained fatigue in BC survivors [18, 22, 44]. Indeed, they found elevated levels of immunes markers associated with cytokine activity in BC survivors reported persistent fatigue.

One plausible cause of immune disturbance and subsequent fatigue in BC survivors is enduring effects of cancer treatment. Indeed, cellular immune changes induced by cancer treatment could persist after treatments end. However, the results of these studies among BC survivors found no association between specific cancer treatment modalities and the prevalence or intensity of fatigue or the intensity of inflammatory signaling or cellular immune alteration [18, 22,

44]. The absence of evidence that a specific treatment accounted for group differences in fatigue or immune status can be explained by the small number of subjects receiving each type of treatment [18, 22, 44]. Previous research showed that depression has been associated with elevations in proinflammatory cytokines [45, 46] and several studies found a significant association between fatigue and depression in BC survivors [5, 14, 16, 38, 39].

Alterations in Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function have been identified in patients with C-rF. A research group found that fatigued BC survivors show alterations in Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function, including a flattened diurnal cortisol slope [23] and a blunted cortisol response to experimental stress [24]. Moreover, there is evidence that reductions in cortisol output following stress may be associated with increases in proinflammatory cytokines [47].

Discussion

The studies reviewed evaluated a large number of different variables, and caution is required in not allocating too much significance to any given finding.

It should be noted that the comparability to the results of these studies may be limited because of the different measure points that are used during, as well as after, receiving adjuvant chemotherapy. In addition, the prevalence of fatigue can vary widely depending on which measurement tool is used. Many different instruments are available to measure C-rF, the scales are divided into unidimensional and multidimensional scales.

Moreover, several studies did not make any adjustment for multiple comparisons in their statistical analysis, so their results must be interpreted with this caveat.

The main limitation of studies among BC survivors is the lack of longitudinal design. A second limitation is the lack of healthy control group. Only few studies among BC survivors used a matched control group of women without a history of cancer. Indeed, because everyone experiences fatigue on a daily basis, it is difficult to distinguish between C-rF and normal fatigue. So the use of healthy control subjects for comparison in a study with a longitudinal design would be a possible solution to this problem.

Fatigue is recognized as having a great effect on the QoL. But limited information exists concerning the relationships among fatigue, others symptoms, and QoL before during, and after chemotherapy treatments. Women with BC who tended to 'catastrophise' more about their fatigue had a poorer QoL [4, 48, 49].

Future studies should simultaneously explore potential psychological (mood disturbance) and physiological predictors of C-rF. Increased cytokine and neopterin levels may be responsible for C-rF. Effectively, lower morning cortisol, an indicator of HPA axis dysregulation and alterations in immune response like higher IL-1b has been linked to higher C-rF in BC survivors. And HPA axis alterations may occur secondary to behavioural changes that co-occur with C-rF, including sleep disturbance, reduced activity and consequently mood disorders. A study assessed the influenced of clinical insomnia on immune functioning using a experimental design, a relationship between clinical insomnia and host defense mechanisms, particularly on cytokine expression, appears conceivable [50]. The finding showing that decreased fatigue associated with cognitive-behavioral therapy was associated with decreased immune functioning need additional research.

Prospective studies are needed to clarify the contribution of proinflammatory cytokines to fatigue in BC patients and to assess the association between changes in cytokines induced by cancer treatment and change in fatigue levels.

Recommendations for practice

Since the mechanisms of C-rF are indeterminate, there is considerable variation in practice patterns regarding the management of this symptom.

The focus of medical management is often directed at identifying specific and potentially reversible correlated symptoms. For example, BC patients with fatigue and pain may have titration of pain medications; patients with fatigue and anemia may receive a transfusion of packed red blood cells, nutritional interventions including iron-rich foods, supplemental iron or vitamins to correct an underlying deficiency, or injections of epoetin alfa. The role of psychosocial interventions (stress management, relaxation and support groups) to treat C-rF is unclear. Nevertheless, fatigue is reported frequently in association with a range of psychological disorders, notably major depression. Concurrent medications such as analgesics, hypnotics, antidepressants, many of which act on the central nervous system, can significantly compound the problem of fatigue. Indeed, more than 20% of BC survivors continue to experience depression after the completion of treatment [16, 51].

Exercise intervention has potential benefits of BC patients. Although, most studies seem to suggest that exercise is beneficial in terms of improving physical performance, there is much less evidence to suggest that it actually improves the symptom of subjective fatigue [52]. Currently, there are conflicting data on the role of exercise in the management of C-rF. This is illustrated by a recent Cochrane review examining the role of exercise in BC patients receiving adjuvant therapy [53]. The meta-analysis demonstrated physical exercise can improve physical function even during cancer treatment but improvements in fatigue were ambiguous. Prescribing moderate intensity exercise during BC treatment can be a recommendation to improve QoL and to reduce subjective fatigue 'indirectly' (e.g. secondary to the beneficial effects of exercise on mood, immune functioning or sleep).

Previous studies with objective measures of activity have reported a correlation between sleep disturbance and fatigue in BC patients [32, 34]. Patients with sleep disorders should be screened and should receive appropriate instructions for improving sleep quality or carefully prescribed drugs. Sleep hygiene, including avoidance of lying in bed at times other than sleep, shortening naps to no more than 1 hour, avoiding distracting noise (e.g., television, radio) during sleep hours, and other measures may improve sleep and activity cycles. However, a study have reported that while cognitive-behavioural therapy is an effective treatment for insomnia in BC patients it does not significantly improve fatigue [54]. The relationship between sleep and fatigue therefore requires further characterisation. But long-term evaluation is required due to possible long-term sides effects.

Recommendations for future research

Future research on factors probably related to C-rF is needed because a clear scientific evidence is not established. So no recommendations for practice have been done to manage the C-rF due to these factors.

Age seems to be inversely correlated with fatigue. Younger women with BC were at greater risk for psychologic distress than older women, and were at an increased risk for fatigue. Indeed, younger breast cancer survivors might be more prone to fatigue than older women due to nondisease-related factors, such as childcare, household work, or employment commitments [14, 16, 39]. In addition, younger patients were more affected by reproductive health effects of adjuvant therapy (eg, infertility and early menopause) and the impact of treatment of reproductive health may contributes to changes in emotional well-being. Marital status and employment seem also to be important predictors of C-rF, nevertheless, the results remain reserved. So, it is important to be more careful with younger BC patients and with patients who did not married or have not a partner and it from the beginning of their treatment to detect as soon as possible a C-rF and to try to manage it at best.

Many women who receive treatment for BC subsequently experience menopause, either as a result of their treatment, or as a natural process. The severity of menopausal symptoms (hot flushes, sweating at night, loss of interest in sex, weight changes...) were associated with fatigue and menopausal symptoms contributed to poorer QoL [14, 31]. Although hormone replacement treatment is recommended widely to alleviate acute menopause symptoms in the well-woman population, the administration of exogenous estrogens to women with history of BC remains controversial [55]. Indeed, previous authors have speculated that menopause experienced by women with BC differs from natural menopause, at least in terms of incidence and severity of menopause symptoms [56, 57]. In addition, some authors also suggested the overall experience of menopause may be more traumatic when precipitated by medical interventions [55, 58]. A number of self-care strategies have been discussed in the literature (e.g., exercise, relaxation techniques, dietary modifications and self-awareness strategies) [59], but again, others research is necessary regarding the effectiveness of these interventions.

The ability to work is considered a concrete indicator to QoL [60]. Indeed, not being able to return to work following an illness, frequently results in financial losses, social isolation and a reduction in self-esteem. Patients often see returning to work as proof of a complete recovery. The impact of fatigue on the return to work of BC survivors must be more investigated.

The notion of 'fatigue' is variably interpreted by both patients and doctors. The discussion with health care professionals must be encouraging. Indeed, patients do not often discuss fatigue because they believe nothing could be done to relieve it. Patient-related barriers to communicating about fatigue have not been well studied. However, to treat this symptom, health care professionals must first be able to adequately identify fatigue in cancer patients for help them to better face their experiences. Indeed, educating patients about fatigue is extremely useful. Education of patients and families about fatigue related to cancer and its treatment is a technique for the management of fatigue. Moreover, there is a lack of documentation on C-rF in health care centres.

Finally, C-rF is a separate and distinct problem for individuals after treatment is completed. Many theories have been proposed to explain the etiology of fatigue in the patient undergoing treatment and to explain the impact of that treatment on quality of life. Many of these theories, however, do not apply to the posttreatment population. Nonetheless, fatigue continues to be a major issue for individuals who are no longer receiving therapy and who are considered to be disease free. Moreover, there is evidence that fatigue significantly affects the quality of life of cancer survivors.

References

1. Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R: **Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison.** *J Behav Med* 1998, **21**(1):1-18.
2. Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L, et al.: **The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy.** *Patient Educ Couns* 2007, **66**(1):108-118.
3. De Jong N, Courtens AM, Abu-Saad HH, Schouten HC: **Fatigue in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a review of the literature.** *Cancer Nurs* 2002, **25**(4):283-297; quiz 298-289.
4. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH: **Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer.** *J Clin Oncol* 1998, **16**(5):1689-1696.
5. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al.: **Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale.** *Support Care Cancer* 2000, **8**(3):215-222.
6. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M: **Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population.** *Cancer* 2002, **94**(2):528-538.
7. Curt GA, Breitbart W, Cella D, et al.: **Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition.** *Oncologist* 2000, **5**(5):353-360.
8. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al.: **Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition.** *Semin Hematol* 1997, **34**(3 Suppl 2):4-12.
9. Gentile S, Delaroziere JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL: **Validation of the French 'multidimensional fatigue inventory' (MFI 20).** *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003, **12**(1):58-64.
10. Gledhill JA, Rodary C, Mahe C, Laizet C: **[French validation of the revised Piper Fatigue Scale].** *Rech Soins Infirm* 2002(68):50-65.
11. Hann DM, Jacobsen PB, Azzarello LM, et al.: **Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory.** *Qual Life Res* 1998, **7**(4):301-310.
12. Wagner LI, Cella D: **Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches.** *Br J Cancer* 2004, **91**(5):822-828.
13. Goldstein D, Bennett B, Friedlander M, Davenport T, Hickie I, Lloyd A: **Fatigue states after cancer treatment occur both in association with, and independent of, mood disorder: a longitudinal study.** *BMC Cancer* 2006, **6**:240.
14. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR: **Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life.** *J Clin Oncol* 2000, **18**(4):743-753.
15. Sugawara Y, Akechi T, Okuyama T, et al.: **Occurrence of fatigue and associated factors in disease-free breast cancer patients without depression.** *Support Care Cancer* 2005, **13**(8):628-636.
16. Kim SH, Son BH, Hwang SY, et al.: **Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life.** *J Pain Symptom Manage* 2008, **35**(6):644-655.
17. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al.: **Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation.** *Cancer* 2006, **106**(4):751-758.
18. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL: **Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors.** *Psychosom Med* 2002, **64**(4):604-611.
19. de Jong N, Candel M, Schouten H, Abu-Saad HH, Courtens A: **[Prevalence and course of fatigue in breast cancer: the kind of chemotherapy plays a role].** *Pflege Z* 2005, **58**(2):100-103.
20. Mast ME: **Correlates of fatigue in survivors of breast cancer.** *Cancer Nurs* 1998, **21**(2):136-142.
21. Mills PJ, Parker B, Dimsdale JE, Sadler GR, Ancoli-Israel S: **The relationship between fatigue and quality of life and inflammation during anthracycline-based chemotherapy in breast cancer.** *Biol Psychol* 2005, **69**(1):85-96.
22. Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, Cole SW, Irwin MR: **Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors.** *Clin Cancer Res* 2006, **12**(9):2759-2766.
23. Bower JE, Ganz PA, Dickerson SS, Petersen L, Aziz N, Fahey JL: **Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors.** *Psychoneuroendocrinology* 2005, **30**(1):92-100.
24. Bower JE, Ganz PA, Aziz N: **Altered cortisol response to psychological stress in breast cancer survivors with persistent fatigue.** *Psychosom Med* 2005, **67**(2):277-280.
25. Von Ah DM, Kang DH, Carpenter JS: **Predictors of cancer-related fatigue in women with breast cancer before, during, and after adjuvant therapy.** *Cancer Nurs* 2008, **31**(2):134-144.
26. De Jong N, Candel MJ, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM: **Course of mental fatigue and motivation in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy.** *Ann Oncol* 2005, **16**(3):372-382.
27. De Jong N, Candel MJ, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM: **Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy.** *Ann Oncol* 2004, **15**(6):896-905.
28. Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L, Lyman GH: **Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates.** *J Pain Symptom Manage* 1999, **18**(4):233-242.

29. De Jong N, Candel MJ, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM: **Course of the fatigue dimension "activity level" and the interference of fatigue with daily living activities for patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy.** *Cancer Nurs* 2006, **29**(5):E1-13.
30. Liu L, Marler MR, Parker BA, et al.: **The relationship between fatigue and light exposure during chemotherapy.** *Support Care Cancer* 2005, **13**(12):1010-1017.
31. Tchen N, Juffs HG, Downie FP, et al.: **Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer.** *J Clin Oncol* 2003, **21**(22):4175-4183+.
32. Ancoli-Israel S, Liu L, Marler MR, et al.: **Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer.** *Support Care Cancer* 2006, **14**(3):201-209.
33. Payne J, Piper B, Rabinowitz I, Zimmerman B: **Biomarkers, fatigue, sleep, and depressive symptoms in women with breast cancer: a pilot study.** *Oncol Nurs Forum* 2006, **33**(4):775-783.
34. Berger AM, Farr LA, Kuhn BR, Fischer P, Agrawal S: **Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy.** *J Pain Symptom Manage* 2007, **33**(4):398-409.
35. Byar KL, Berger AM, Bakken SL, Cetak MA: **Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms, and quality of life.** *Oncol Nurs Forum* 2006, **33**(1):E18-26.
36. Mock V, Frangakis C, Davidson NE, et al.: **Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial.** *Psychooncology* 2005, **14**(6):464-477.
37. Payne JK: **The trajectory of fatigue in adult patients with breast and ovarian cancer receiving chemotherapy.** *Oncol Nurs Forum* 2002, **29**(9):1334-1340.
38. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G: **Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study.** *Ann Oncol* 2002, **13**(4):589-598.
39. Reuter K, Classen CC, Roscoe JA, et al.: **Association of coping style, pain, age and depression with fatigue in women with primary breast cancer.** *Psychooncology* 2006, **15**(9):772-779.
40. Hann DM, Jacobsen PB, Martin SC, Kronish LE, Azzarello LM, Fields KK: **Fatigue in women treated with bone marrow transplantation for breast cancer: a comparison with women with no history of cancer.** *Support Care Cancer* 1997, **5**(1):44-52.
41. Fan HG, Houede-Tchen N, Yi QL, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K, Tannock IF: **Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(31):8025-8032.
42. Nieboer P, Buijs C, Rodenhuis S, et al.: **Fatigue and relating factors in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant standard or high-dose chemotherapy: a longitudinal study.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(33):8296-8304.
43. Servaes P, Verhagen CA, Bleijenberg G: **Relations between fatigue, neuropsychological functioning, and physical activity after treatment for breast carcinoma: daily self-report and objective behavior.** *Cancer* 2002, **95**(9):2017-2026.
44. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Olmstead R, Irwin MR, Cole SW: **Inflammatory responses to psychological stress in fatigued breast cancer survivors: relationship to glucocorticoids.** *Brain Behav Immun* 2007, **21**(3):251-258.
45. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H: **Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression.** *Cytokine* 1997, **9**(11):853-858.
46. Maes M, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Bosmans E, Bergmans R, Desnyder R: **Increased serum interleukin-1-receptor-antagonist concentrations in major depression.** *J Affect Disord* 1995, **36**(1-2):29-36.
47. Kunz-Ebrecht SR, Mohamed-Ali V, Feldman PJ, Kirschbaum C, Steptoe A: **Cortisol responses to mild psychological stress are inversely associated with proinflammatory cytokines.** *Brain Behav Immun* 2003, **17**(5):373-383.
48. Jacobsen PB, Andrykowski MA, Thors CL: **Relationship of catastrophizing to fatigue among women receiving treatment for breast cancer.** *J Consult Clin Psychol* 2004, **72**(2):355-361.
49. Alexander S, Minton O, Andrews P, Stone P: **A comparison of the characteristics of disease-free breast cancer survivors with or without cancer-related fatigue syndrome.** *Eur J Cancer* 2009, **45**(3):384-392.
50. Savard J, Simard S, Ivers H, Morin CM: **Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part II: Immunologic effects.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(25):6097-6106.
51. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A: **Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study.** *Bmj* 2005, **330**(7493):702.
52. Campbell A, Mutrie N, White F, McGuire F, Kearney N: **A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment.** *Eur J Oncol Nurs* 2005, **9**(1):56-63.
53. Markes M, Brockow T, Resch KL: **Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer.** *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD005001.
54. Savard J, Simard S, Ivers H, Morin CM: **Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part I: Sleep and psychological effects.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(25):6083-6096.
55. Bachmann GA: **Nonhormonal alternatives for the management of early menopause in younger women with breast cancer.** *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994(16):161-167.
56. McPhail G, Smith LN: **Acute menopause symptoms during adjuvant systemic treatment for breast cancer: a case-control study.** *Cancer Nurs* 2000, **23**(6):430-443.

57. Fenlon D: **Menopause: a problem for breast cancer patients.** *Eur J Cancer Care (Engl)* 1995, **4**(4):166-172.
58. Lichtman R: **Perimenopausal and postmenopausal hormone replacement therapy. Part 1. An update of the literature on benefits and risks.** *J Nurse Midwifery* 1996, **41**(1):3-28.
59. McPhail G: **Menopause as an issue for women with breast cancer.** *Cancer Nurs* 1999, **22**(2):164-171.
60. Cella D: **Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue.** *Semin Oncol* 1998, **25**(3 Suppl 7):43-46.
61. Andrykowski MA, Schmidt JE, Salsman JM, Beacham AO, Jacobsen PB: **Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(27):6613-6622.
62. de Jong N, Kester AD, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM: **Course of fatigue between two cycles of adjuvant chemotherapy in breast cancer patients.** *Cancer Nurs* 2006, **29**(6):467-477.

Table 1. Methodological details of the studies on fatigue in breast cancer patients reviewed

Authors [Ref]	Year	n BC ^a	Design	Age mean (SD)	Measuring instrument of fatigue ^b	Timing of Measurements	No. of measurements	Healthy comparison group	Treatments ^c
Jacobsen et al. [28]	1999	54	longitudinal	51 (10)	POMS-F and FSI	1: before the start of CT 2: between the second and the third cycles 3: between the third and the fourth cycles	3	yes	adjuvant CT (25.9% received doxorubicin, 46.3% AC, 20.4% ACF and 7.4% ACM)
Tchen et al. [31]	2003	100	longitudinal	48	FACT-F	after cycle 3, cycle 4, cycle 5, cycle 6	4	yes	adjuvant CT (64% CEF regimen, 11% CMF, 17% AC and 8% other CT)
de Jong et al. [27]	2004	157	longitudinal	47.3 (8.8)	one item of RSCL and 2 subscales 'general fatigue' and 'physical fatigue' of the MFI20	1: start of CT: before the first cycle 2: third cycle 3: fifth cycle except for CA regimen 4: four weeks after the last cycle 5: 12 weeks after the last cycle	4 or 5 times	no	adjuvant CT (30% CMF group, 70% doxorubicin group)
de Jong et al. [26]	2005	157	longitudinal	47.3 (8.8)	2 subscales 'mental fatigue' and 'reduced motivation' of the MFI-20	1: start of CT: before the first cycle 2: third cycle 3: fifth cycle 4: 4 weeks after completion of CT 5: 12 weeks after completion of CT	4 or 5 times	no	adjuvant CT (30% CMF group, 70% doxorubicin group)
Mills et al. [21]	2005	29	longitudinal	49.5 (11)	MFSI-SF	1: prior to cycle 1 of CT 2: 2.5 months after cycle 4 of CT	2	no	adjuvant CT (AC, CAF or CEF regimens)
Andrykowski et al. [61]	2005	288	longitudinal	54.5 (10.1)	at the baseline assessment: FCS and at post-treatment assessment: POMS-F and FSI	1: before adjuvant therapy 2: post-treatment assessment	2	no	surgery and radiotherapy (48%) or surgery and CT (52%)
Liu et al. [30]	2005	63	longitudinal	52.0 (10.5)	MFSI-SF	1: before the start of cycle 1 2,3,4: during weeks 1,2 and 3 of cycle 1 5: before the start of cycle 4 6,7,8: during weeks 1,2 and 3 of cycle 4	8	no	adjuvant or neo-adjuvant anthracycline-based CT (92% AC or ACF or AC plus docetaxel or AC plus paclitaxel and 8% CEF regimen)
de Jong et al. [29]	2006	157	longitudinal	47.3 (8.8)	MFI-20 and PFS	1: start of CT: before the first cycle 2: third cycle 3: fifth cycle 4: 4 weeks after completion of CT 5: 12 weeks after completion of CT	4 or 5 times	no	adjuvant CT (30% CMF group, 70% doxorubicin group)

^a BC, Breast Cancer

^b *Measuring instrument of fatigue*: POMS, Profile of Moods States; FSI: Fatigue Symptom Inventory; FACT-F, Functional Assessment of Cancer Therapy -Fatigue; RSCL, Rotterdam Symptom Checklist; MFI20, Multidimensional Fatigue Inventory; MFSI-SF, Multidimensional Fatigue Symptom Inventory; FCF, Fatigue Catastrophizing Scale; PFS, Piper Fatigue Scale Revised; CIS, Checklist Individual Strength

^c *Treatments*: CT, chemotherapy; AC, doxorubicin, cyclophosphamide; ACM, doxorubicin, cyclophosphamide, methotrexate; ACF, doxorubicin, cyclophosphamide, fluorouracil; CEF, cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil

Table 1. Methodological details of the studies on fatigue in breast cancer patients reviewed (continued)

Authors [Ref]	Year	n BC ^a	Design	Age mean (SD)	Measuring instrument of fatigue ^b	Timing of Measurements	No. of measurements	Healthy comparison group	Treatments ^c
de Jong et al. [62]	2006	151	longitudinal	47.2 (8.8)	CIS and MFI-20	1: before the first cycle 2: before the third cycle 3: before the fifth cycle + a diary, the Shortened Fatigue Questionnaire, filled in daily, between the third and the fourth cycle	3	no	adjuvant CT (30% CMF group, 70% doxorubicin group)
Ancoli-Israel et al. [32]	2006	85	longitudinal	51,2 (10)	MFSI-SF	before the start of the CT	1	no	noadjuvant (11%) and adjuvant (89%) anthracycline-based CT
Payne et al. [33]	2006	11	longitudinal	47.7 (10.4)	PFS	1 : during cycle 1 (on days 1-3) 2: two-week after cycle 1 (nadir points) 1 : during cycle 4 (on days 1-3) 2: two-week after cycle 4 (nadir points)	4	yes	adjuvant anthracycline-based CT (AC regimen)
Byar et al. [35]	2006	25	longitudinal	53.3	PFS	1: before CT (at baseline) 2,3,4,5: first 7 days after each of 4 CT treatments 6,7,8: at 30, 60, 90 days after the last treatment 9: one year after the first treatment	9	no	adjuvant doxorubicin-based CT
Berger et al. [34]	2007	130	cross-sectional	51.4 (9.68)	PFS	48 hours prior to the first adjuvant CT treatment	1	no	surgery and then adjuvant anthracycline-based CT
Von Ah et al. [25]	2008	44	longitudinal	52.8 (9.8)	PFS	1: postsurgery 2: before adjuvant therapy 3: 3 months after baseline (during adjuvant therapy) 4: 6 months after baseline at completion of adjuvant therapy	4	no	surgery and radiotherapy (43%) or surgery and CT (5%) or surgery and CT and radiotherapy (52%)

^a BC, Breast Cancer

^b *Measuring instrument of fatigue*: POMS, Profile of Moods States; FSI: Fatigue Symptom Inventory; FACT-F, Functional Assessment of Cancer Therapy -Fatigue; RSCL, Rotterdam Symptom Checklist; MFI20, Multidimensional Fatigue Inventory; MFSI-SF, Multidimensional Fatigue Symptom Inventory ; FCF, Fatigue Catastrophizing Scale; PFS, Piper Fatigue Scale Revised; CIS, Checklist Individual Strength

^c *Treatments*: CT, chemotherapy; AC, doxorubicin, cyclophosphamide; ACM, doxorubicin, cyclophosphamide, methotrexate; ACF, doxorubicin, cyclophosphamide, fluorouracil; CEF, cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil

Table 2. Mains results of studies on fatigue and relating factors in breast cancer patients receiving a chemotherapy

Authors [Ref]	Year	Objective	Results/conclusion(s)	Results of statistics tests
Jacobsen et al. [28]	1999	to explore the contribution of demographic, disease and treatment characteristics to patients' reports of fatigue before and after initiation of adjuvant CT	<i>Factors associated with C-rF before CT :</i> Significant factors: poorer performance status the number of other symptoms reported no significant : age, disease stage, type of surgery, menopausal status <i>Factors associated with fatigue during CT :</i> Significant factors : symptoms (pain, emotional upset, nausea, sore mouth, muscle weakness, change in taste, sleep problems, chills and vomiting, p<0.05) no significant (p>0.10) : age, menopausal status, performance status, stage of disease, type of surgery and CT regimen	Regression Model Beta=0.15 (p≤0.01) Beta = 0.47 (p≤0.01)
Tchen et al. [31]	2003	to evaluate cognitive function, fatigue , and menopausal symptoms, and to explore the relationship between them	Significant factors: Menopausal symptoms (hot flashes, cold sweats and night sweats) (p<0.001), emotional domain score of the FACT-F (p=0.004) haemoglobin level (p=0.006) and QoL (p<0.0001) no significant factors: type of chemotherapy (p=0.06), number of courses of chemotherapy (p=0.26) and cognitive dysfunction (p=0.13)	Not shown
de Jong et al. [27]	2004	to investigate the course of general and physical fatigue during and after adjuvant CT	Significant factors : marital status (p<0.05), type of surgery (p<0.01), receiving radiotherapy after chemotherapy led to an increase of fatigue (p<0.01) and reduction in activity (correlations between subscales 'physical fatigue' and 'reduced activity' at each measurement point are significant at p<0.01 [range of correlation r=0.67-0.83]) .	Not shown
de Jong et al. [26]	2005	to investigate the course of mental fatigue during and after adjuvant CT	Significant factors : type of surgery(p<0.05), interval between operation and first treatment of chemotherapy (p<0.05), type of chemotherapy (p<0.005), number of cycles (p<0.01), marital status (p<0.05), age and depressive symptoms which were strongly associated with psychological dimensions of fatigue (correlations between subscales 'mental fatigue' , 'reduced motivation' and depressive symptoms at each measurement point are significant at p<0.01 [range of correlation r=0.52-0.71]) .	Not shown
Mills et al. [21]	2005	to examine the relationship between fatigue and quality of life and inflammation during adjuvant CT	Significant factors : - The elevated score of CESD depressed mood - the low FACT-B QoL score	Regression Model Beta = 0.417 (p<0.02) Beta= - 0.530 (p<0.03)
Andrykowski et al. [61]	2005	to identify demographic, clinical and psychosocial predictors of subsequent C-RF, and psychosocial factors associated with concurrent C-RF	Significant factors : - A tendency to catastrophize in response to fatigue - and adjuvant CT	Logistic Regression Analysis OR=1.14 95%CI=[1.05-1.23] OR=2.23 95%CI=[1.06-4.69]
Liu et al. [30]	2005	the relationship between fatigue and light exposure during chemotherapy	Significant factor : light exposure no significant factors: stage of disease and type of chemotherapy	Correlation Coefficient r=-0.40 (p=0.004)
de Jong et al. [29]	2006	course of the fatigue dimension 'activity level'	Significant factor : reduction in activity	Not shown
de Jong et al. [62]	2006	course of the fatigue between 2 cycles of adjuvant CT	Significant factor : type of surgery. Women who had had a mastectomy were significantly more fatigued, less motivated, and more hampered in their daily activities than women who had had a lumpectomy (p=0.007)	Not shown

BC, Breast Cancer; C-RF, Cancer-Related Fatigue; CT, Chemotherapy; QoL, Quality of Life, OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval

Table 2. Mains results of studies on fatigue and relating factors in breast cancer patients receiving a chemotherapy (continued)

Authors [Ref]	Year	Objectives	Results/conclusion(s)	Results of statistics tests
Ancoli-Israel et al. [32]	2006	to examine sleep, fatigue and circadian rhythms before the start of CT	Significant factors : poor sleep prior to CT (correlation between total PSQI score and total MFSI-SF score) No significant factors : objective sleep variables at night or during the day.	Correlation Coefficient r=0.46 (p<0.0001)
Payne et al. [33]	2006	to determine whether changes in select biomarkers (serum cortisol, melatonin, serotonin, and biliburin) were correlated with subjective measures of fatigue	The correlation between fatigue and changes in biomarkers level is unclear. Significant factors : daytime serotonin at cycle 1	Correlation Coefficient r= 0.61 (p<0.05)
Byar et al. [35]	2006	to identify relationships among fatigue and other physical and psychological symptoms and among fatigue and quality of life	<i>Factors associated with C-rF before CT :</i> no correlation found between fatigue and psychological symptoms (anxiety and depression) and physical symptoms. <i>Factors associated with fatigue during and after CT :</i> -Depression and fatigue at the time of the fourth treatment were linked Fatigue is associated with other physical and psychological symptoms during and after CT. And women's higher fatigue is related to lower QoL in most domains during and after CT.	r=0.618 (p=0.002)
Berger et al. [34]	2007	to provide a description of the values of sleep/ wake, activity/rest, circadian activity rhythms and fatigue and how they interrelate in BC women during 48 hours prior to the first adjuvant CT treatment	Significant factors : Higher levels of fatigue were correlated with poorer subjective sleep The relationship between lower daytime activity and increased nighttime restlessness and higher fatigue appears to exist prior to CT, although statistical significance was not reached.	Correlation Coefficient r= 0.36 (p<0.001)
Von Ah et al. [25]	2008	to examine potential predictors of C-RF before, during, and after adjuvant therapy	Significant factors : <i>Factors significantly associated with C-rF before CT:</i> - mood disturbance, - and higher Interleukin-1 β <i>Factors significantly associated with C-rF during CT</i> - mood disturbance - lower morning cortisol before adjuvant therapy No significant factors : Age, income, education level, stage of disease, type of surgery, type of CT, perceived stress, type of social support and satisfaction with social support	Regression Model Beta= 0.45 (p<0.01) Beta = 0.35 (p<0.01) Beta= 0.49 (p<0.001) Beta = - 0.32 (p<0.001)

BC, Breast Cancer, C-RF, Cancer-Related Fatigue; CT, Chemotherapy ; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index ; MFSI-SF, Multidimensional Fatigue Symptom Inventory; QoL, Quality of Life

Table 3. Methodological details of the studies on fatigue in breast cancer survivors reviewed

Authors [Ref]	Year	n BC ^a	Design	Age mean (SD)	Measuring instruments of fatigue ^b	Timing of Measurements	No. of measurements	Healthy comparison group	Treatments
Andrykowski et al. [1]	1998	88	longitudinal	53.8 (9.3)	PFS , CFS	2-54 months after completion BC treatment, 1 initial assessment , and 4 months after initial assessment	2	yes	surgery and post chirurgical treatment (CT ^c and/ or radiation and/or hormone therapy)
Mast et al. [20]	1998	109	cross-sectional	60 (12.9)	Revised version of the Symptom Distress Scale	1-6 years after treatment	1	no	surgery alone, surgery and radiation, surgery and CT , surgery and CT and radiation.
Okuyama et al. [5]	2000	134	cross-sectional	55.1 (10.3)	CFS	1-2 years after adjuvant treatment	1	no	surgery alone, surgery and radiation, surgery and CT , surgery and CT and radiation.
Bower et al. [14]	2000	1 957	cross-sectional	55	SF-36 vitality scale	1-5 years after initial BC diagnosis	1	no	surgery and post chirurgical treatment (CT and/ or radiation and/or hormone therapy)
Bower et al. [18]	2002	20	cross-sectional	57,1 (8,7)	SF-36 vitality scale and the FSI	1-5 years after initial BC diagnosis	1	no	surgery and post chirurgical treatment (CT and/ or radiation and/or hormone therapy)
Servae et al. [38, 43]	2002	150	cross-sectional	45.9 (6.3)	CIS-Fatigue	6-70 months after completion BC treatment	1 with the CIS-F and fatigue is registered 4 times a day in a daily Self Observation List	yes	surgery (63% mastectomy compared with lumpectomy), any adjuvant therapy (13%), radiotherapy (21%), CT (22%) or both (43%)
Nieboer et al. [42]	2005	430	longitudinal	45.1 (6.5)	SF-36 vitality scale	before, and 1,2,3 years after CT	4	no	surgery and CT (standard dose versus high dose)
Mar Fan et al. [41]	2005	104	longitudinal	48	FACT-F	1 and 2 years after adjuvant CT	2	yes	surgery and post chirurgical treatment (CT and/ or radiation and/or hormone therapy)

^a BC, Breast Cancer, ^c CT: Chemotherapy

^b **Measuring instruments of fatigue** : PFS, Piper Fatigue Scale Revised; CFS, Cancer Fatigue Scale; SF-36, Rand 36-Item Health Survey ; FSI, Fatigue Symptom ; CIS-Fatigue , Checklist Individual Strength-Fatigue; FACT-F, Functional Assessment of Cancer Therapy -Fatigue ; SHERE, Somatic and Psychological Health Report ; POMS-F, Profile of Moods States-Fatigue; MFI-20, Multidimensional Fatigue Inventory ; BFI, Brief Fatigue Inventory

Table 3. Methodological details of the studies on fatigue in breast cancer survivors reviewed (continued)

Authors [Ref]	Year	n BC ^a	Design	Age mean (SD)	Measuring instruments of fatigue ^b	Timing of Measurements	No. of measurements	Healthy comparison group	Treatments
Bower et al. [23]	2005	27 (11 fatigued)	cross-sectional	55.6 (5.3)	SF-36 vitality scale	1-5 years after initial BC diagnosis	1	no	surgery and post surgical treatment (CT ^c and/ or radiation and/or hormone therapy)
Sugawara et al. [15]	2005	79	cross-sectional	48 (6)	CFS	3 or more years after initial BC diagnosis	1	no	surgery and post surgical treatment (CT and/ or radiation and/or hormone therapy)
Goldstein et al. [13]	2006	176 (98 fatigued)	longitudinal	56 (11.5)	SPHERE	at 12, 24, 36 and 48 months post-treatment	4	no	surgery and post surgical treatment (CT and/ or radiation)
Collado-Hidalgo et al. [22]	2006	50 (32 fatigued)	cross-sectional	54.4 (6.9)	SF-36 vitality scale	1 to 5 years post-diagnosis	1	no	surgery and post surgical treatment (CT and/ or radiation and/or hormone therapy)
Bower et al. [17]	2006	763	longitudinal	58,8 (11,5)	SF-36 vitality scale	1-5 years and 5-10 years after initial BC diagnosis	2	no	surgery and post surgical treatment (CT and/ or radiation)
Reuter et al. [39]	2006	353	cross-sectional	49,8 (10,8)	POMS-F	within 1 year of diagnosis	1	no	surgery and post surgical treatment (CT and/ or radiation and/or hormone therapy)
Mehnert et al. [2]	2007	47	retrospective cross-sectional	53 (8)	MFI-20	5 years after completion of adjuvant chemotherapy	1	no	standard-dose adjuvant CT (n=23) , high-dose CT (n=24), comparison group (29 BC patients treated with surgery and radiotherapy)
Hyun Kim et al. [16]	2008	1 933	cross-sectional	47,4 (9,3)	BFI	the mean time since diagnosis was 4,6 years (SD =2,4 years)	1	no	surgery and post surgical treatment (CT and/ or radiation and/or hormone therapy)

^a BC, Breast Cancer, ^c CT: Chemotherapy

^b **Measuring instruments of fatigue** : PFS, Piper Fatigue Scale Revised; CFS, Cancer Fatigue Scale; SF-36, Rand 36-Item Health Survey ; FSI, Fatigue Symptom ; CIS-Fatigue , Checklist Individual Strength-Fatigue; FACT-F, Functional Assessment of Cancer Therapy -Fatigue ; SHERE, Somatic and Psychological Health Report ; POMS-F, Profile of Moods States-Fatigue; MFI-20, Multidimensional Fatigue Inventory ; BFI, Brief Fatigue Inventory

Table 4. Mains results of studies on fatigue and relating factors in breast cancer survivors

Authors [Ref]	Year	Objective	Results/conclusion(s)	Results of statistics tests
Andrykowski et al. [1]	1998	The extent of off-treatment fatigue following treatment for BC patients was examined.	Significant factors : - Education - income No significant factors: Age, adjuvant therapy, type of surgery, extent of treatment or time since treatment completion, child in home, depression	Correlation coefficients (with Piper Fatigue Scale) r = - 0.21 (p<0.05) r = - 0.28 (p<0.01)
Mast et al. [20]	1998	Relationship of fatigue with cancer related variables, 1 to 6 years after treatment.	Significant factors : - education level - illness uncertainty (measured by the Mischel Unvertainty in Illness Scale) No significant factors: Age, time since treatment, disease stage, or tamoxifen use.	Correlation coefficients r= - 0.287 (p<0.01) r= 0.501 (p<0.001)
Okuyama et al. [5]	2000	Factors correlated with fatigue in disease-free BC patients	Significant factors correlated with: total fatigue : - Dyspnea - insufficient sleep - depression physical fatigue : - age - dyspnea - depression affective fatigue: - type of surgery - insufficient sleep - depression cognitive fatigue - dyspnea - satisfaction with confidants - depression No significant factor: household size (living alone vs. living with others)	Regression Model Beta = 0.14 (p=0.01) Beta= 0.19 (p=0.01) Beta = 0.53 (p<0.001) Beta= - 0.20 (p=0.007) Beta= 0.20 (p=0.0007) Beta= 0.41 (p<0.001) Beta= - 0.16 (p=0.03) Beta= 0.41 (p<0.001) Beta= 0.29 (p<0.001) Beta= 0.18 (p=0.02) Beta= - 0.18 (p=0.02) Beta= 0.38 (p<0.001)
Bower et al. [14]	2000	Correlation between fatigue and psychological factors known to influence fatigue, specifically depression, as well as physical symptoms (pain and menopausal symptoms) and sleep disturbance	Significant factors: - Depression - Pain - Age - high blood pressure - arthritis No significant factors: Type of treatment received, menopausal symptoms, marital status, medical condition (diabetes, headache, heart problems)	Logistic Regression Analysis OR = 1.1 (p=0.001) OR = 0.97 (p=0.001) OR = 0.99 (p=0.02) OR = 1.35 (p=0.03) OR = 1.35 (p=0.04)
Bower et al. [18]	2002	to study the relationship between fatigue and proinflammatory cytokine activity in BC survivors	Significant factors: Higher levels of Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), soluble tumor necrosis factor receptor (sTNF-RII) and neoptin (all p values <0.05) - lower serum levels of cortisol No significant factors: Age, education level, years since diagnosis type of treatment, tamoxifen use	Fatigued group mean=11.88 µg/dl, nonfatigued group mean=14.01µg/dl; p=0.02
Servae et al. [38]	2002	To examine the relation between fatigue and former treatment modalities (type of operation, type of adjuvant therapy, length of treatment, and time since treatment), to examine the contribution of the physical, psychological, social, cognitive dimension to the fatigue severity dimension in disease-free BC patients	Significant factors: - depression - physical inactivity - the need to sleep and rest during the day - and the tendency to attribute fatigue complains to the BC experience No significant factors: Type of treatment	Regression Model Beta= 0.23 (p=0.033) Beta=0.32 (p<0.001) Beta= 0.21 (p=0.008) Beta = - 0.21 (p=0.023)
Servae et al. [43]	2002	To examine the relation between fatigue and daily self-reported and objective measure of neuropsychological functioning and physical activity	Significant factors: daily self-reported neuropsychological functioning (concentration p<0,001 and memory p=0,016) No significant factors: objective neuropsychological functioning (p=0,795), in a laboratory setting and daily self-reported and objective physical activity (respectively p=1,31 and p=0,613).	Not shown

BC, Breast Cancer, C-RF, Cancer-Related Fatigue; CT, Chemotherapy; OR, Odds Ratio; r, correlation coefficient; CI, Confidence Interval

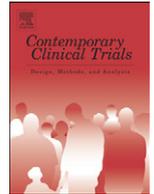
Table 4. Mains results of studies on fatigue and relating factors in breast cancer survivors (continued)

Authors [Ref]	Year	Objective	Results/conclusion(s)	Results of statistics tests
Nieboer et al. [42]	2005	to analyse whether standard or high-dose CT leads to change in fatigue, Hemoglobin (Hb), mental health, pain and menopausal status and to evaluate whether fatigue is associated with these factors before and 1,2,3 years after CT	Significant factors: - Hb levels only at random assignment - mental health score at all 4 times point - muscle pain at 1 and 2 years after random assignment (p<0.001). No significant factors: Type of treatment and menopausal status	Logistic Regression Analysis OR = 3.5 95% CI = [1.7-7.1] At random assignment: OR=12.4 95%CI= [6.5-23.4] At 1 year : OR=0.1 95%IC=[0.07-0.2] At 2 years: OR=0.3 95%IC=[0.1-0.6]
Mar Fan et al. [41]	2005	Fatigue, menopausal symptoms and cognitive function in women 1 and 2 years after adjuvant CT	Significant factors: Menopausal symptoms (p<0.0001) No significant factors: Type of CT, number of course of CT, type of treatment	Not shown
Bower et al. [23]	2005	to examine the diurnal rhythm of salivary cortisol in fatigued and non-fatigued BC survivors.	Significant factors: Lower morning cortisol (p=0.015), marital status (p=0.006), No significant factors: Age, type of treatment, tamoxifen use	Not shown
Sugawara et al. [15]	2005	To examine the factors associated to fatigue in disease-free patients without major depression	Significant factors correlated with: total fatigue : - neuroticism physical fatigue : - neuroticism cognitive fatigue - neuroticism - menstruation status (periodical vs others) <i>The neuroticism scale measures emotional instability and anxiety.</i> No significant factor in multiple regression: Depression, age, education level, marital status, works status, exercise, sleep disturbances, appetite loss, type of treatment.	Regression Model Beta = 0.46 (p<0.01) Beta= 0.41 (p<0.01) Beta= 0.28 (p=0.01) Beta= 0.27 (p=0.01)
Goldstein et al. [13]	2006	Predictors of fatigue after adjuvant treatment	Significant factors: mood disorders	Logistic Regression Analysis OR = 1.67; 95%CI= [1.33, 2.07]
Collado-Hidalgo et al. [22]	2006	to define immunologic and inflammatory variables associated with persistent post-treatment fatigue in BC survivors.	Significant factors: - Ratio of plasma to cell-surface IL-6R receptor (high plasma IL-6R on fatigued survivors) - circulating levels of CD69+ activated T lymphocyte (low on fatigued survivors) (p<0.0001)	Bivariate Analysis 40,1 vs. 30.6 ng/ml (p<0.001)
Bower et al. [17]	2006	to examine predictors of post treatment fatigue in breast cancer survivors with a longitudinal study	Significant factors: - High blood pressure - depressive symptoms (CES-D questionnaire) - SF36 bodily pain (higher score indicate less pain) - radiotherapy alone (comparison group is radiation and chemotherapy) - chemotherapy alone (comparison group is radiation and chemotherapy)	Logistic Regression Analysis OR = 1.80 ; 95% CI =[1.14-2.86] OR= 1.17 ; 95%CI =[1.13-1.21] OR= 0.98 ; 95%CI=[0.97-0.98] OR = 0.47 ; 95%CI=[0.27-0.80] OR = 0.56 ; 95%CI=[0.32-0.98]
Reuter et al. [39]	2006	To examine the relative contributions of coping styles in addition to depression, pain and age in the experience of cancer related fatigue in women with primary breast cancer	Significant factors: - age - pain - and depression - Coping 'positive reappraisal' (Combination of fighting spirit and fatalism)	Analyse of covariance : F(1,324)=10.85 ; p=0.001 ; R ² =0.03 F(1,324)=5.32 ; p=0.02 ; R ² =0.02 F(1,324)=116.09 ; p<0.001 ; R ² =0.26 F(1,324)=5.72 ; p=0.02 ; R ² 0.02
Mehnert et al. [2]	2007	Association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and quality of life in BC survivors 5 years following adjuvant treatment (high-dose or standard-dose chemotherapy)	Significant factors: - Type of surgery (mastectomy vs. conserving surgery) - cognitive complaints - EORTC QLQ-C30 " functional scales ", " global health status" r > - 0.37 (p<0.001) No significant factors: Educational level, use of tamoxifen, menopause status, time since last treatment	d = 0.12 (p<0.02) * OR=36.4 (p<0.001)
Hyun Kim et al. [16]	2008	To examine correlates of fatigue and depression in relation to sociodemographic and clinical characteristics and symptoms in disease-free BC survivors	Significant factors: depression (p<0.001) - age (<50years), - employed women, - pain, - dyspnea, - insomnia, - appetite loss, - constipation - and arm symptoms.	Logistic Regression Analysis OR= 1.28 ; IC95%=[1.00-1.65] OR = 1.58 ; IC95%=[4-4.68] OR = 3.80; IC95%=[1.32-10.90] OR= 2.37; IC95%=[1.29-4.32] OR =2.98; IC95%=[1.98-4.49] OR =3.50; IC95%=[1.34-9.18] OR= 1.52 ; IC95%=[1.01-2.30] OR =2.27; IC95%=[1.34-3.84]

BC, Breast Cancer, C-RF, Cancer-Related Fatigue; CT Chemotherapy; OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval; r, correlation coefficient * d, Cohen's standardized effect size calculated to provide an estimate of the magnitude of the group differences.

Annexe 1d:

C. Rotonda, F. Guillemin, F. Bonnetain, T. Conroy. *Factors correlated with fatigue in breast cancer patients before, during and after adjuvant chemotherapy: the FATSEIN study*. *Contemp Clin Trials* 2011; 32 (2) : 244-49.



Factors correlated with fatigue in breast cancer patients before, during and after adjuvant chemotherapy: The FATSEIN study

C. Rotonda^{a,b,c,d,*}, F. Guillemin^{a,b,c}, F. Bonnetain^e, T. Conroy^{c,d}

^a INSERM, CIC-EC CIE6, Nancy, France

^b Nancy University Hospital, Clinical Epidemiology and Evaluation Department, Nancy, France

^c Nancy-University, Paul Verlaine Metz University, Paris Descartes University, EA 4360 Apemac, Nancy, France

^d Centre Alexis Vautrin, Department of Medical Oncology, Vandœuvre-lès-Nancy, France

^e Centre Georges-François Leclerc, Biostatistic and Epidemiological Unit, Dijon, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 April 2010

Accepted 9 November 2010

Available online 13 November 2010

Keywords:

Breast cancer
Adjuvant chemotherapy
Fatigue
Quality of life
MFI-20
EORTC QLQ-C30
Anthracycline
Taxane

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is by far the most common form of cancer diagnosis in women. Cancer treatments are long, complex and often cumbersome with numerous side effects. Fatigue is now considered as the most distressing side effect of treatment. Fifty-eight percent to 94% of breast cancer patients experience fatigue during treatment with adjuvant chemotherapy.

Objective: The aim of this study is to identify the determinants of cancer-related fatigue, and the long-term effects of the different adjuvant treatments will be explored.

Research design: A prospective longitudinal study in women diagnosed for the first time with stage I-IIIa breast cancer and who have undergone surgery, has been designed to meet the study aims. Recruitment began in September 2008 and target enrolment completion date is December 2010. (clinicaltrials.gov number, NCT01064427).

The MFI-20 (*Multidimensional Fatigue Inventory*) and the EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire*) will be completed, at several times. The follow-up is planned over a 24-month period. We studied adjuvant chemotherapy regimens with anthracyclines or with anthracycline/taxane combination.

The LOR (*Life Orientation Test*) will be completed only at baseline to estimate the level of optimism of the patient and the STAI (*State-Trait Anxiety Questionnaire*) will be filled to measure a stable propensity to experience anxiety, and tendencies to perceive stressful situations as threatening. **Outcomes:** The knowledge of determinants should facilitate screening of fatigue, and its evaluation on consequences on the patients' quality of life would allow physicians better help patients cope with the management of fatigue according to the adjuvant regimen.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

1.1. Epidemiology

With an estimated 1 152 161 new cases each year, breast cancer (BC) is the second most common cancer in the world

and the most common cancer among women, accounting for 411 093 cancer deaths per year [1].

The Globocan database for 2002, indicates that age-standardized rate of BC incidence is 67.8 per 100 000 in more-developed regions (Europe, Australia, New Zealand, North America and Japan) and is 23.8 per 100 000 in less-developed regions (Africa, Central America, South America, all regions of Asia except Japan) [1].

In 2006 in Europe, there were an estimated 3 191 600 cancer cases diagnosed and 1 703 000 deaths from cancer [2]. BC represented 429 900 cases and 13.5% of all cancer cases.

* Corresponding author. Unité de Recherche clinique, Centre Alexis Vautrin- 6 avenue de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France. Tel.: +33 3 83 59 85 74; fax: +33 3 83 59 83 59.

E-mail address: christine.rotonda@hotmail.fr (C. Rotonda).

In France, BC represents 32% of the new cases of cancers and causes 20% of cancer deaths in woman population. Incidence trends showed a constant increase of +2.4% per year over the 1980–2005 period [3].

1.2. Adjuvant chemotherapy

Numerous randomized trials have shown that adjuvant chemotherapy improves disease-free survival and overall survival in women with early BC.

Adjuvant treatment is administered to a large majority of patients, according to prognostic factors including age, nodal status, tumor size, histological grade, hormone-receptor status and expression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) [4]. For decision making on adjuvant systemic treatment, several clinicopathological guidelines have been developed on the basis of these factors [4].

Clinical trials to date indicate that taxanes (docetaxel and paclitaxel) generally improve the efficacy of anthracycline-based regimens. However, the main limitation of the anthracycline/taxane combination is hematologic toxicity [5].

In fifteen to twenty-five percent of BC, there is an over-expression of HER2 protein in the cancer cells, indicating a high risk of recurrence. Trastuzumab is a humanized monoclonal antibody against HER2 protein. When given concomitantly or after adjuvant chemotherapy for 12 months as adjuvant treatment for early HER2-positive BC, trastuzumab reduced the risk of recurrence by approximately 50% and the risk of death by approximately 30% [6,7]. However, cardiotoxicity is the most adverse effect of trastuzumab [8].

1.3. Fatigue

BC patients who are receiving chemotherapy may experience a variety of side effects including infection, nausea, vomiting and hair loss. Concomitant administration of antiemetics and hematopoietic growth factors increased the tolerability of adjuvant chemotherapy. However, more subtle adverse effects persist and fatigue is one of the most commonly reported side effects [9]. According to the literature, 58–94% of BC patients experience fatigue during treatment with adjuvant chemotherapy but several studies suggest that fatigue may persist after end of treatments [10–13]. In a recent paper, asthenia was observed in 80.8% of patients treated with anthracycline/taxane combination and 71.2% of patients treated with anthracyclines only. Grades 3–4 asthenia (determined using National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) occurred in 11.2% of patients treated with the two drugs and 5.6% of patients treated with anthracyclines [5].

Fatigue is a subjective, multidimensional and multicausal concept and mechanisms are incompletely known [14–16].

Several factors could contribute to cancer-related fatigue (C-rF), including direct effects of cancer, adverse effects of cancer treatment, psychological factors, comorbid physical symptoms, and comorbid medical conditions [11,12,17–19]. These factors might be related to fatigue during treatment, and play a role in the perpetuation of fatigue, long time after treatment for cancer has finished. In some studies post-treatment fatigue seemed to be related to depression [20,21], anxiety, quality of sleep [22], use of catastrophising as a coping strategy [23] and menopausal symptoms [24]. Demographic

and medical factors are also associated with fatigue in BC patients [25,26]. In addition, the impact of fatigue on Quality of Life (QoL) is relevant. Two studies of the Fatigue Coalition were launched to answer to these questions [17,27]. This group showed that a high percentage of their cancer patients suffered fatigue that affected their physical and psychological well-being and ability to work.

However, the associated factors are inconsistent among the studies.

2. Research questions and study hypotheses

The purpose of this study is to examine C-rF in a large sample of women with planned surgery and who will receive adjuvant therapy for early-stage BC.

In this study, we will answer the following research question:

- (i) How can the change in C-rF in BC patients who received adjuvant treatment be described and more particularly how does the fatigue, within a BC cancer population receiving adjuvant chemotherapy, change in the course of time?

We tested the following research hypotheses that the change of C-rF after a surgery would be different according to adjuvant treatment. Indeed, fatigue would be more important during adjuvant chemotherapy than during other adjuvant treatments (radiotherapy or hormonal therapy).

- (ii) What determinants are influencing the course of C-rF? Based on existing studies, we tested the following research hypotheses that:

- Lifestyle factors, such as physical activity, might be related to a reduced risk of developing fatigue after surgery. Studies that investigated the association between physical activity or performance and fatigue concluded that poorer performance status and physical inactivity lead to increased level of fatigue [22,28,29].
- Optimism might be a protective internal resource that ameliorates C-rF contrary to anxiety. We hypothesise that patients with a high level of optimism might report a course of fatigue less important than pessimist patients. Pre-treatment anxiety might explain change in C-rF after surgery.
- In our study, we hypothesised that BC patients with a higher fatigue before surgery conserved a high level of fatigue after surgery.

- (iii) Does the course of C-rF depend on the regimen of chemotherapy (regimen only with anthracyclines or with anthracycline/taxane combination) and what other determinants are influencing this course?

We tested the following research hypothesis that the patients receiving a treatment with taxane or trastuzumab would be more fatigued during treatment than those treated only by anthracyclines.

3. Patients and methods

3.1. Study design

A prospective longitudinal study has been designed to meet the study aims.

3.2. Inclusion criteria

Eligibility criteria to include women are:

- aged 18 years and older,
- newly diagnosed with stage I-IIIa breast cancer,
- have undergone surgery,
- WHO performance status score equal or lower than 2,
- able to provide informed consent and
- speak French and able to complete self-report questionnaires.

3.3. Exclusion criteria

Exclusion criteria included:

- pregnancy,
- bilateral breast cancer,
- metastatic breast cancer,
- patients who received neoadjuvant chemotherapy,
- known psychiatric disease or dementia and
- no previous history of cancer

3.4. Recruitment and screening

Recruitment began in September 2008 and target enrolment completion date is fixed to December 2010. From September, 2008 till September, 2010, 502 patients were included (Table 1). The follow-up is planned over a 24-month period. Participants with BC are recruited from three French cancer centres, the Alexis Vautrin anti-cancer centre of Lorraine, the Georges-François Leclerc anti-cancer centre of Burgundy and the Paul Strauss anti-cancer centre of Alsace, France.

Participation to study is proposed to all women with newly diagnosed BC the day preceding surgery. The oncology nurse or the clinical research assistant verifies eligibility before they introduce the study to the patients.

Written informed consent before the study entry is obtained from all patients.

The institutional review board (CCTIRS and CNIL¹) had approved the study.

The FATSEIN study is registered at www.clinicaltrials.gov (NCT01064427).

4. Intervention

Included patients are asked to complete the questionnaires several times.

Questionnaires regarding personality traits (the LOT “Life Orientation Test” questionnaire [30] and the trait section of the STAI Y-B “State-Trait Anxiety Inventory” instrument [31]) are completed only once, at baseline, i.e. just before the surgery.

BC patients fill out the other questionnaires (The MFI-20 “Multidimensional Fatigue Inventory” [32], the QLQ-C30 “European Organization for Research and Treatment of Cancer

Table 1

Number of patients enrolled at each centre.

	Lorraine	Burgundy	Alsace	Total
Recruitment period	Sept-08 to Sept-10	Dec-08 to Sept-10	Jan-10 to Sept-10	
Projected completion date for the last patients included	September-12	September-12	September-12	
No of patients planned				541
No of patients enrolled	228	229	45	502
No of patients excluded because BC was not confirmed after surgery	5	15	2	22
No of patients dropped-out	13	26	9	48
No patients followed	210	188	34	432

BC: Breast cancer.

30-item Quality of Life” [33] and the state section of the STAI Y-A “State-Trait Anxiety Inventory” [31]) at several times depending on their adjuvant treatment (Cf. Fig. 1).

For patients receiving chemotherapy (“chemotherapy group”), we studied adjuvant chemotherapy regimens following: six cycles of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) or three cycles of FEC and three cycles of docetaxel. The time points of data collection are before the start of the first, second, fourth and sixth cycles of chemotherapy (follow-up 1 to 4). These time points are chosen to determine whether a cumulative effect is present on the variables after successive rounds of chemotherapy.

For patients treated by radiotherapy, the measurement points pre- and post radiotherapy (first and second follow-up) are selected to determine whether the fact of going each weekday to the radiotherapy centre during 5 weeks period will increase C-rF.

Measurements are performed for the “no chemotherapy” group on the same time schedule.

If patients are not able to complete questionnaires at their clinic visits or do not have a clinical visit programmed, they are given a postage-paid envelope to return the questionnaires.

5. Outcome measures

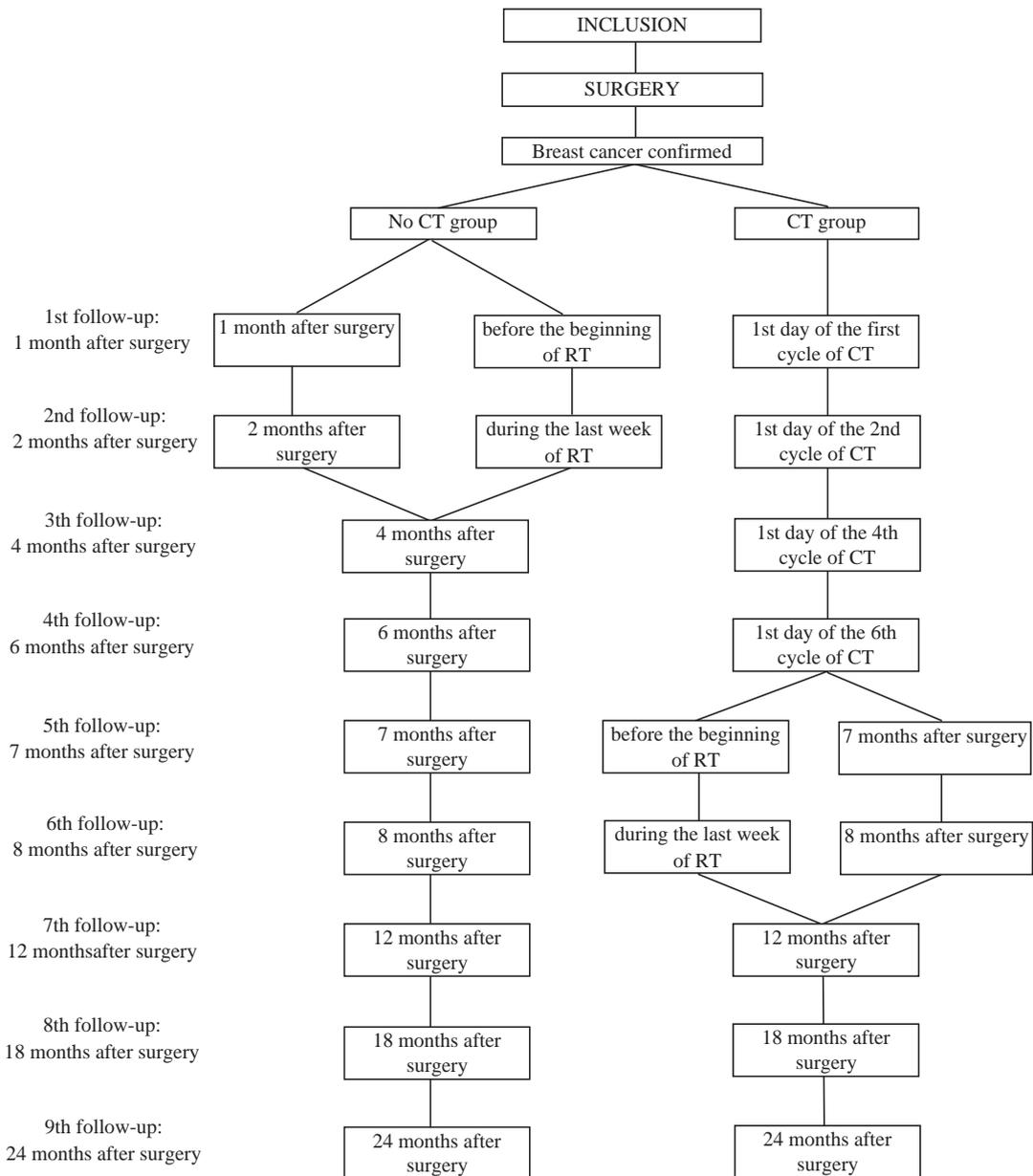
5.1. Data measures

Demographic information including age, marital status, family situation, number of children and children's age, education, employment status, distance between patient's home and hospital are collected at the baseline assessment.

Medical data including weight and height, WHO performance status score, haemoglobin level, type of surgery, sentinel lymph node biopsy (yes/no), axillary surgery (yes/no), pathological tumor size, histologic grade of tumor, lymph node status, menopausal status (at time of diagnosis for the patients), hormone-receptor status, and HER2 expression are collected.

At follow-up evaluations data including WHO performance status score, weight, haemoglobin level, usage of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) are collected. One of the main side effects of chemotherapy is a reduction in the number of white blood cells. Indeed, the Breast Cancer International

¹ CCTIRS: Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé. CNIL: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.



RT, Radiotherapy; CT, Chemotherapy

Fig. 1. Modalities of questionnaire administration according to the adjuvant treatment. RT, Radiotherapy; CT, Chemotherapy.

Research group (BCIRG) found that 3–4 neutropenia occurred in 66%, and febrile neutropenia in 25% of patients receiving chemotherapy with taxane, more particularly docetaxel [5]. Prophylactic use of G-CSF reduces the severity and duration of chemotherapy-induced neutropenia and the consequent risk of febrile neutropenia [34]. There are three different types of G-CSF administrated: lenograstim (Granocyte®), filgrastim (Neupogen®) or pegylated filgrastim (Neulasta®).

At baseline and at follow-up, data about patients if they have a daily help (and how much hours per week), and about their physical activity (type of activity...) are collected.

Adjuvant treatment information collected are:

- Chemotherapy details (drugs, regimen and number of cycles of chemotherapy, and distance between patient's home and hospital),
- Radiotherapy details (fields, dose, fractions, duration and distance between patient's home and hospital),
- Hormonal therapy (type of hormonal agents and duration),
- Targeted therapies (with trastuzumab) details (number of cycles, duration and distance between patient's home and hospital).

Complementary medical data including surgical reintervention, medication (antiemetic, anti-diarrheal, antidepressants, analgesics...), breast reconstructive surgery, psychological support and work-related variables including sick leave, return to work (full time or part time) and social security system are collected at the end of the follow-up.

5.2. Questionnaires measures

5.2.1. MFI-20

The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) is used to assess patient's fatigue [32]. It is a 20-item self-report questionnaire design to measure fatigue. It consists of 5 subscales based on different dimensions: general fatigue, physical fatigue, reduced activity, reduced motivation, and mental fatigue. Each item of each subscale was answered on a 5-point Likert scale (1: "yes, that is true" to 5: "no, that is not true"). The score of each 4-item subscale was obtained as the sum of the scores on 4 items. Higher scores indicate more subjective fatigue. The MFI-20 was previously tested and validated in French [35].

5.2.2. EORTC QLQ-C30

The European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Quality of Life (QoL) questionnaire is a well-validated health-related QoL instrument [33]. The questionnaire consists of 30 items incorporating five functional scales that evaluate physical, role, emotional, cognitive and social functioning; eight symptom scales that measure fatigue, nausea and vomiting, pain, dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, and diarrhea; and a global QoL scale. Scores are transformed to 0–100 scales, where higher scores are indicative of a higher level of functioning or a higher level of symptom disturbance [36].

5.2.3. STAI

The State-Trait Anxiety Inventory measures both state (STAI Y-A) and trait (STAI Y-B) anxiety [31]. The test consists of a 40-item. The total scores for each type of anxiety range from 20 to 80. The French version of this test has also been validated [37]. The trait version (STAI Y-B) consists of twenty statements that assess how patients feel "generally". Patients respond to each item on a 4-point Likert scale (almost never, sometimes, often, and almost always). For the state version (STAI Y-A), patients indicate for 20 items and on 4-point Likert scale (not at all, somewhat, moderately so, and very much so) the extent to which they are currently experiencing each symptom of anxiety.

5.2.4. LOT

The Life Orientation Test (LOT) is used to assess the personality trait of dispositional optimism [30]. The LOT consists of 12 items, eight positively worded and four negatively worded statements about outcome expectations in general, with which the patient has to agree or disagree. Patients respond to each item on a 5-point rating scale (strongly disagree, disagree, neutral, agree, and strongly agree). After reversing scoring for negatively worded items, scores can be summed up to yield an overall score. Higher scores indicate greater optimism and lower scores indicate lesser optimism (referred to as pessimism).

6. Statistical considerations

6.1. Sample size

Sample size determination was based on published data regarding the association between fatigue, quality of life and self-perceived cognitive deficits in breast cancer patient following adjuvant treatment [38].

To detect a 4-point difference in fatigue scores (on a 0–100 range) with 80% power and alpha of 0.05, 541 patients will be required (calculation based on the Mehnert study's data) with a standard deviation of 0.83 [38]). This 4-point difference has been measured in breast cancer patients who had finished their adjuvant treatment.

6.2. Data analysis

Descriptive statistics will be calculated for all study variables at specified times. The qualitative variables will be expressed by frequency and percentage, whereas quantitative data will be presented by means \pm SD (standard deviation). Demographic and clinical characteristics of patients receiving different adjuvant treatments will be compared using t test for continuous variables and Chi2 test for the categorical variables.

To determine potential predictors of C-rF, bivariate associations between candidate predictor variables (demographic information including age, marital status, family situation, number of children and children's age, education, employment status, distance between patient's home and hospital and medical data including type of surgery, axillary surgery (yes/no), pathological tumor size, histologic grade of tumor, lymph node status, menopausal status, hormone-receptor status, chemotherapy regimen, side effect of adjuvant treatment...) and C-rF at each time point with the baseline score examined using Pearson correlation coefficients.

Significant predictor variables to C-rF will be included in the multiple regression analyses.

Repeated measures analysis of variance (ANOVA) will be used to determine treatment effects on the variables of interest.

To evaluate the relationships between fatigue scores, QoL scores, optimism scores and anxiety scores, Spearman correlation coefficients will be calculated for all patients and for each treatment groups at each time point.

Data will be analyzed using software (SAS®, Version 9.1, SAS Institute Inc, Cary, NC). For all tests, the risk will be set to 0.05 and all tests will be two-sided.

7. Perspectives

Currently, screening fatigue currently is not systematic or effective in practice settings for many reasons, including patient and healthcare provider issues.

The aim of FATSEIN study is to identify the determinants of cancer-related fatigue for facilitate the screening of this fatigue.

The long-term effects of each adjuvant treatments will be explored. It is possible that breast cancer patients treated with more toxic drugs will present more mood disorders and/or return to work later than other patients. So, physicians could

better help patients cope with the management of fatigue according to the prescribed treatment.

The study finding will be to point out the need for clinicians to routinely screen and perform further assessments of the frequency, intensity, and distress of other physical and psychological symptoms and their impact on QoL in patients with breast cancer.

Financing

This study is supported by la Région Lorraine and by the Cancéropôle du Grand-Est

Competing interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24(14):2137–50.
- [2] Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581–92.
- [3] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Rev Épidémiol Santé Publique* 2008;56(3):159–75.
- [4] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18(7):1133–44.
- [5] Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(22):2302–13.
- [6] Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673–84.
- [7] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659–72.
- [8] Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer Jr CE, Ewer M, Keeffe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7811–9.
- [9] Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Semin Oncol* 1998;25(3 Suppl 7):43–6.
- [10] Broeckel JA, Jacobsen PB, Balducci L, Horton J, Lyman GH. Quality of life after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62(2):141–50.
- [11] Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *J Behav Med* 1998;21(1):1–18.
- [12] Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000;18(4):743–53.
- [13] Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(1):39–49.
- [14] Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol* 2002;13(4):589–98.
- [15] Piper BF, Lindsey AM, Dodd MJ. Fatigue mechanisms in cancer patients: developing nursing theory. *Oncol Nurs Forum* 1987;14(6):17–23.
- [16] Richardson A. Fatigue in cancer patients: a review of the literature. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1995;4(1):20–32.
- [17] Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin Hematol* 1997;34(3 Suppl 2):4–12.
- [18] Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002;38(1):27–43.
- [19] Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol* 2000;11(5):561–7.
- [20] Badger T, Segrin C, Meek P, Lopez AM, Bonham E, Sieger A. Telephone interpersonal counseling with women with breast cancer: symptom management and quality of life. *Oncol Nurs Forum* 2005;32(2):273–9.
- [21] Von Ah DM, Kang DH, Carpenter JS. Predictors of cancer-related fatigue in women with breast cancer before, during, and after adjuvant therapy. *Cancer Nurs* 2008;31(2):134–44.
- [22] Berger AM, Farr L. The influence of daytime inactivity and nighttime restlessness on cancer-related fatigue. *Oncol Nurs Forum* 1999;26(10):1663–71.
- [23] Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1689–96.
- [24] Tchen N, Juffs HG, Downie FP, Yi QL, Hu H, Chemerynsky I, et al. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4175–83.
- [25] de Jong N, Candel MJ, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15(6):896–905.
- [26] de Jong N, Candel MJ, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Course of mental fatigue and motivation in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2005;16(3):372–82.
- [27] Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000;5(5):353–60.
- [28] Berger AM, Higginbotham P. Correlates of fatigue during and following adjuvant breast cancer chemotherapy: a pilot study. *Oncol Nurs Forum* 2000;27(9):1443–8.
- [29] Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. *J Pain Symptom Manage* 1999;18(4):233–42.
- [30] Scheier MF, Carver CS. Optimism, coping, and health: assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health Psychol* 1985;4(3):219–47.
- [31] Spielberger CD. *State-Trait Anxiety Inventory: a comprehensive bibliography*. CA: Consulting Psychologists Press; 1989.
- [32] Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995;39(3):315–25.
- [33] 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(5):365–76.
- [34] Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3558–85.
- [35] Gentile S, Delarozziere JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL. Validation of the French 'multidimensional fatigue inventory' (MFI 20). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003;12(1):58–64.
- [36] Fayers PAN, Bjordal K, Curran D, Groenvold M, on behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual Third edition*; 2001. Brussels.
- [37] Bruchon-Schweitzer M, Paulhan I. *Manuel Inventaire d'anxiété Etat-Trait Forme Y (STAI-Y)*, vol. 1. Editions du Centre de Psychologie Appliquée; 1993. Paris.
- [38] Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L, Schleimer B, Petersen C, Schulz-Kindermann F, et al. The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Educ Couns* 2007;66(1):108–18.

Annexe 1e:

C. Rotonda, F. Guillemin, F. Bonnetain, M. Velten, T. Conroy. *Determinants of fatigue after surgery in women with early-stage invasive breast cancer.*

Determinants of fatigue after surgery in women with early-stage invasive breast cancer.

C. Rotonda ^{a,b,c,d,e}, F. Guillemin ^{a,b,c,e}, F. Bonnetain ^{e,f}, M. Velten ^{e,g}, T. Conroy ^{c,d}

^a INSERM, CIC-EC CIE6, Nancy, France;

^b Nancy University Hospital, Clinical Epidemiology and Evaluation Department, Nancy, France;

^c Nancy-University, Paul Verlaine Metz University, Paris Descartes University, EA 4360 Apemac, Vandœuvre-lès-Nancy, France;

^d Centre Alexis Vautrin, Department of Medical Oncology, Vandœuvre-lès-Nancy, France;

^e Quality of Life in oncology platform, Canceropole Grand-Est, Nancy, France;

^f Centre Georges-François Leclerc, Biostatistic and Epidemiological Unit, EA 4184, University of Burgundy, Dijon, France ;

^g Centre Paul Strauss, Department of Epidemiology and Biostatistics, EA 3430, University of Strasbourg, Strasbourg, France.

Abstract

Purpose

Fatigue is one of the most frequent symptoms in cancer patients. However the precise determinants of fatigue are still unknown. The present study is part of a longitudinal fatigue project in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. It was conducted to investigate before surgery and just before subsequent adjuvant therapy, factors correlated with cancer-related fatigue in breast cancer patients who underwent surgery.

Patients and Methods

This study was conducted in three French cancer care centers. Patients completed the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), the EORTC QLQ-C30 before and after surgery, the Trait Anxiety Inventory and the Life Orientation Test before surgery and the State Anxiety Inventory before the start of adjuvant therapy. Multiple regression analyses of determinants of MFI total score were conducted.

Results

A group of 304 patients with stage I-III breast cancer with planned surgery were eligible. Higher preoperative fatigue was significantly correlated with lower optimism's level, lower global Health Status/Quality of Life, and lower physical and cognitive functioning, and these four factors accounted for a total of 55% of variance in fatigue. An increase in MFI total score after surgery was significantly correlated with higher presurgery fatigue, higher trait-anxiety' level, lower global Health Status/Quality of Life and lower physical functioning before surgery, and with a decrease in global Health Status/Quality of Life, physical functioning, emotional functioning and role functioning after surgery. A worsening in pain and sleep disturbance was also found to influence change in MFI total score. These 10 factors accounted for a total of 53% of variance in fatigue change. Disease stage, lymph node metastases, surgical procedure and demographic characteristics (such as age, marital status, having children, educational level) were not correlated with fatigue.

Conclusion

These results suggest that worsening in fatigue after surgery, in patients with breast cancer, is determined by a decrease in physical functioning and an increase in psychological distress rather than by the cancer itself.

Key words: Breast cancer; surgery; fatigue; MFI-20; quality of life;

What is new?

-Key finding: An increase in Cancer-related Fatigue (C-rF) after surgery, in this population, is determined by an increase in current physical and psychological distress rather than by the cancer characteristics.

-What this adds to what was known: The study of a comprehensive set of factors before surgery and before subsequent adjuvant therapy allowed us to better identify women at risk for developing C-rF so that targeted interventions can be directed to those most in need. It is an original research because the majority of studies examining determinants of C-rF have focused on the adjuvant therapy or BC survivors.

-What is the implication, what should change now: To decrease fatigue after surgery, it is necessary to account for the level of C-rF, to assess the presence of correlates and to provide guidelines when developing intervention strategies for help BC patients to prevent and to limit this symptom. In addition, screening measures should be implemented at the time of diagnosis, before starting BC treatment, in order to identify psychologically vulnerable patients and to offer them professional support.

Introduction

Breast cancer (BC) is the most common type of cancer among women. In France, BC accounts for 32 % of the new cases of cancer and 20% of cancer deaths in females. Incidence trends showed a constant increase of + 2.4% per year over the 1980-2005 period while mortality remained stable [1] .

Surgical treatment is usually the initial treatment for invasive early stage of BC. Surgical options include breast conserving therapy or mastectomy. For several years now, sentinel node biopsy has been established as a standard procedure of breast cancer surgery and has become an alternative procedure to axillary node dissection [2, 3]. Patients undergoing a surgery have been observed to experience significant Quality of Life (QoL) changes at various levels: physical, functional, emotional domains of QoL and well-being and have been found to become more anxious and to develop sleep difficulties [4-6]. Regardless of the type of operation, several studies has compared patient-reported QoL associated with breast conserving surgery versus mastectomy and some studies found no major differences in overall QoL [7, 8]. On the other hand, others studies found a advantage for breast conserving therapy [9, 10]. Literature showed also that patients who underwent a sentinel node biopsy reported a better QoL than patients who underwent axillary node dissection [6, 11, 12].

Two of the most commonly reported sequelae of BC surgery are pain (arm and breast pain), and fatigue [6, 13]. Indeed, after surgery, many patients experience “postoperative fatigue”. This symptom remains unclear, a factor contributing to our current lack of techniques for preventing or treating it. The reason is that to the best of our knowledge, fatigue has been rarely studied before surgery and after surgery, just before subsequent adjuvant therapy, while postsurgical pain have been the focus of many studies [14-16]. Some articles assessed psychological factors in postoperative fatigue but the participants were not cancer patients [17, 18]. We found only two studies in the literature who examined pre- and postoperative fatigue in BC patients. They found that expectancies for postsurgical fatigue were significantly predicted by presurgical distress and presurgical fatigue [19, 20].

Fatigue is considered to be a multidimensional concept with several modes of expression: physical (eg, diminished energy), cognitive (eg, diminished concentration or attention) and affective (eg, decreased motivation or interest). So, it is a problem involving chronic exhaustion and diminished capacity for physical activity that is not relieved by rest [21]. Instruments to assess Cancer-related Fatigue (C-rF) include single-item measures, multi-item unidimensional scales (eg, Fatigue subscale from the Profile of Mood States [22]), and multiscale, multidimensional inventories (eg, Multidimensional Fatigue Inventory [23]).

Several factors could contribute to C-rF, including direct effects of cancer, adverse effects of cancer treatment, psychological factors, comorbid physical symptoms, comorbid medical conditions and lifestyle factors [24-28]. However the majority of studies examining determinants of C-rF have focused on the adjuvant therapy (i.e., chemotherapy and radiotherapy) or BC survivors [29]. Indeed, some studies showed a strong association between poor QoL and fatigue during and after adjuvant treatment [28, 30, 31]. Others studies demonstrated that psychological factors are predictive of C-rF. Von Ah et al. showed the predictive relationship between mood disturbance (anxiety and depression) before adjuvant therapy and C-rF during adjuvant treatment but they did not found that higher optimism and lower C-rF were associated [26]. On the other hand, Carver et al. showed that greater optimism was related to lower C-rF after surgery [32]. Concerning lifestyle factors, although most studies seem to suggest that exercise is beneficial in terms of improving physical performance, there is much less evidence to suggest that it actually improves the symptom of subjective fatigue [33].

No study to date has been found examining QoL, physical activity practised or personality traits (like optimism or anxiety) before surgery as predictors of C-rF before surgery and as predictors of fatigue's evolution after surgery. Nevertheless, understanding specific predictors of change in C-rF is a necessary first step for developing effective interventions to reduce and /or alleviate this debilitating side effect. Furthermore, examining a comprehensive set of factors before subsequent adjuvant therapy and before surgery would enable us to better identify women at risk for developing C-rF for targeted interventions.

In the present study, we tested the following research hypotheses:

1. An increase in C-rF after surgery might be associated to a decrease in BC patients' QoL after surgery.
2. Lower optimism's level before surgery might be associated with an increase in C-rF after surgery. We speculated also that higher presurgery anxiety-trait might be associated to worsening in fatigue after surgery.
3. Lifestyle factors, such as physical activity, might be related to a reduced risk of developing fatigue after surgery. Studies that investigated the association between physical activity or performance and fatigue concluded that poorer performance status and physical inactivity lead to increased level of fatigue [34-36].

In this article we will answer the following research questions: (i) how can the change in C-rF and QoL in BC patients who underwent surgical treatment be described; (ii) what are the factors associated with C-rF before surgery; (iii) is a change in C-rF after surgery associated with treatment modalities (type of surgery, adjuvant treatment programmed) and what is the contribution of changes in physical, psychological (optimism and anxiety), social, cognitive dimensions to the change in C-rF in BC patients after surgery?

Fatigue as a sequela of surgery in patients with cancer has rarely been examined so determinants of this C-rF have also rarely been examined. Thus, the purpose of this study was to identify factors associated with C-rF prior to surgery and factors predicting change in C-rF before subsequent adjuvant therapy in BC patients.

Methods

FATSEIN study Design

The present study is part of a fatigue project in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: the FATSEIN study [37]. It was a prospective 24-month longitudinal study The purpose of the FATSEIN study was to examine C-rF in a large sample of women who received adjuvant therapy for early-stage BC.

Patients

Participants were women recently diagnosed with primary invasive BC.

Women were eligible to participate if they met the following criteria: (1) had been newly diagnosed with BC , (2) undergoing breast surgery as primary treatment, (3) were 18 years or older, (4) had no history of other cancers, (5) could read and write French, (6) could provide informed consent, and (7) had no other major disabling medical or psychiatric conditions that would confound evaluation of health-related quality of life and fatigue, (8) no previous chemotherapy or radiotherapy, (9) no metastases, (10) non inflammatory BC.

Procedures

All patients who met the eligibility criteria were informed about the study the day preceding surgery (at baseline T_0). This study was conducted between August 2008 and April 2010 in three French cancer care centers. In the FATSEIN study, patients were interviewed nine times over 24 months. Recruitment details have been published previously [37]. For this study, we examined the data on 2 occasions: (T_0) the day preceding surgery (at baseline) and (T_1) after surgery, just before subsequent adjuvant treatment.

At inclusion, patients completed the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), the European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Quality of Life questionnaire (EORTC QLQ-C30), the Life Orientation Test (LOT) and the Trait Anxiety Inventory (STAI-trait).

Before subsequent adjuvant therapy, patients completed the MFI-20, the EORTC QLQ-C30 and the STAI-state.

Questionnaires

Fatigue: Fatigue was assessed by a 20-item questionnaire, the MFI-20. This self-report instrument, especially designed for cancer patients, consists of four scales based on different dimensions: general/physical fatigue, reduced activity, reduced motivation, mental fatigue. Each item of each subscale was answered on a 5-point Likert scale (1: 'yes, that is true' to 5: 'no, that is not true'). The score of each 4-item subscale was obtained as the sum of the scores on 4 items. Higher scores indicate more subjective fatigue. The MFI-20 was previously tested and validated in French [38]. Each subscale and the total score of the MFI-20 are standardized on a scale from 0 to 100, with higher scores indicating more fatigue.

Quality of Life: QLQ-C30 questionnaire is a well-validated health-related QoL instrument [39]. The questionnaire consists of 30 items incorporating five functional scales that evaluate physical, role, emotional, cognitive and social functioning; eight symptoms scales that measure fatigue, nausea and vomiting, pain, dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, and diarrhea, and a global QoL scale. Scores are transformed to 0-100 scales, where higher scores are indicative of a higher level of functioning or a higher level of symptom disturbance [40].

Optimism : Optimism was measured using the LOT, a 12-item questionnaire [41]. Participants indicated the extent of their agreement with each item from 1 (*strongly disagree*) to 5 (*strongly agree*). After reversing scoring for negatively worded items, scores can be summed up to yield an overall score. The score is standardized on a scale from 0 to 100. Higher scores indicate greater optimism and lower scores indicate lesser optimism (referred to as pessimism).

Anxiety : The STAI is a 40-items instrument, measuring respectively transient (STAI Y-A state-anxiety) and enduring levels of anxiety (STAI Y-B trait-anxiety) [42]. According to the author, state anxiety may fluctuate over time and can vary in intensity, in contrast with the trait anxiety that denotes 'relatively stable individual differences in anxiety proneness...' and refers to a general tendency to respond with anxiety to perceived threats in the environment [42]. The trait version (STAI Y-B) consists of twenty statements that assess how patients feel "generally". Patients respond to each item on a 4-point Likert scale (almost never, sometimes, often, and almost always). For the state version (STAI Y-A), patients indicate for 20 items and on 4-point Likert scale (not at all, somewhat, moderately so, very much so) the extent to which they are currently experiencing each symptom of anxiety. In the present study, only trait anxiety was assessed postsurgery. State anxiety was

assessed at each presurgery measurement. Each subscale STAI is standardized on a scale from 0 to 100, with higher scores indicating a higher level of anxiety.

In the absence of established guidelines, we proposed to interpret the change in MFI-20 scores using rules similarly to quality of life QLQ-C30 scale [43]. In groups, the mean change scores was about 5 to 10 in the QLQ-C30 means scores for those who reported a “little” change, about 10 to 20 for those who reported “moderate” change, and more than 20 for those who reported “very much” change [43].

Data records

Data concerning demographics, medical history, type of surgery, tumor size on pathological examination, and adjuvant treatment were obtained from the patients’ medical records.

We collected information on physical activity at each assessment. We asked patients to recall the type, duration and frequency of physical activities performed over a week period.

Data about patients, if they had a daily help (and how much hours per week), were also collected at each assessment.

Statistical procedure

Sample size determination have been published previously [37].

Descriptive statistics (frequencies, percentages, means, standard deviations, and ranges) were generated to characterize the study sample. At baseline, patient’s sociodemographic and clinical characteristics were compared according to patients’ participation (patients who participated vs. those that withdrew). Wilcoxon nonparametric test was used to evaluate group scores differences.

Two analyses were realized. The dependent variable was presurgery C-rF for the first analysis and change in C-rF for the second analysis. C-rF was assessed from the total score of the MFI-20 fatigue scale. Patients without missing MFI-20 total score were included in analyses.

1) Analysis of presurgery C-rF: To determine potential predictor of MFI-20 total score before surgery, bivariate associations between predictor variables before surgery and presurgery C-rF were examined using Pearson correlation coefficient. Significant variables at $p < 0.1$ were included in stepwise multivariate regression analyses to assess the importance of the independent variables in predicting fatigue at baseline.

2) Analysis of change in C-rF before and after surgery: The differences (Δ) between MFI-20 total score (Δ C-rF) and between each QoL scores were calculated. Wilcoxon nonparametric test was used to evaluate differences. Bivariate associations between presurgery predictors variables and change in C-rF and between change in QoL scores and change in C-rF were examined. Stepwise multivariate regression analysis was used to determine the independent variables that were predictive for the fatigue evolution.

Data were analyzed using software (SAS[®], Version 9.2, SAS Institute Inc, Cary, NC). For all tests, the risk was set to 0.05 and all tests were two-sided.

Results

Sample characteristics

Between August 2008 and April 2010, 350 patients were included. After surgery, 18 women (5.1%) were excluded because BC was not confirmed, 24 (6.9%) patients dropped out because they did no longer want to

participate after surgery and protocol violation was observed for 4 (1.1%) patients. So 304 patients were followed. Table 1 shows patients' demographical clinical characteristics. The median age of the participants was 56 years with a range of 28 to 81 years.

There were no significant differences in demographic and clinical characteristics between patients who participated and those that withdrew. But, patients dropped out reported a significant lower physical activity than participants (33.3% of the patients dropped out practised a physical activity vs. 56.9%, $p=.003$). Patients dropped out had higher scores for 'reduced activity' ($p=.03$) and 'reduced motivation' ($p=.04$) scales of MFI-20, higher score for trait anxiety ($p=.05$) and significantly lower score for optimism ($p=.002$) (data not shown).

Average time between the two measures was less than 2 months (mean = 46 days, $SD=14$ days). Days between surgery and first chemotherapy treatment and days between surgery and beginning of radiotherapy were not significantly different (46 days, $SD=13$ days and 47 days, $SD=14$ days respectively).

Course of fatigue, quality of life and anxiety before and after surgery

Table 2 shows the mean values and standard deviation for the questionnaires scores before and after surgery and the mean change scores. Scores for all subscales of the MFI-20 significantly increased after surgery. Forty percent and 37% of patients had differences superior to 10 points respectively in 'reduced activity' and 'reduced motivation' scales scores of the MFI-20. Indeed, these patients reported higher scores in these dimensions. Concerning QLQ-C30 functional scales, 'physical', 'role', and 'social functioning' significantly decreased after surgery ($p<.0001$). Patients reported a significantly poorer global health status/QoL scale's score after surgery ($p=.0008$). 'Emotional functioning' score improved after surgery ($\Delta_{T1-T0} = +9.2$, $p=.0004$). Fifty three percent of patients reported a difference of the 'role functioning' score superior to 10 points. Concerning QLQ-C30 symptoms scales, the mean score for fatigue ($p<.0001$), pain ($p<.0001$) and nausea and vomiting ($p=.0025$) increased significantly after surgery thus these scales were more intense after surgery. Nevertheless, patients reported less diarrhoea after surgery ($\Delta_{T1-T0} = -5.23$, $p=.0002$). We observed also that 44% of patients had a difference of the 'pain' score superior to 10 points and 21% of patients had a difference of the 'sleep disturbance' score superior to 10 points.

Considering psychological distress before surgery, the mean score of trait anxiety was found to be 33.9 ($SD=15.0$) and the mean score of optimism was found to be 64.7 ($SD=14.0$). The mean score of state anxiety after surgery was found to be 33.8 ($SD=21.4$).

Concerning type of surgery, patients who had undergone mastectomy reported after surgery, a lower score of 'role functioning' EORTC QLQ-C30 scale than those who had had a lumpectomy (mean score=67.9, $SD=23.8$ vs. mean score=75.7, $SD=25.2$; $p=.0134$). For the other QLQ-30 scales, no other significant differences of the scores including pain were observed. Considering MFI-20 scores, optimism's score and state anxiety's score, no significant differences were observed.

Factors associated with fatigue before surgery

We examined the association between the total score of MFI-20 questionnaire and demographics variables of interest. Table 3 represents variables significantly associated with presurgery C-rF in bivariate and multivariate analyses. Bivariate statistics at baseline revealed an association between fatigue and marital status ($p=.002$). Fatigued women before the surgery were less likely to be married. We found also an association between fatigue

and type of transport. Indeed, fatigued women used an ambulance or taxi to come to the hospital more often than no fatigued women ($p=.002$). Higher preoperative fatigue was strongly associated with higher trait anxiety's level ($p<.0001$), lower optimism's level ($p<.0001$), lower global health status/QoL scale's score ($p<.0001$) and lower scores of all QLQ-C30 functional scales ($p<.0001$). We found a strong positive association between MFI20 total score and EORTC fatigue scale ($p<.0001$). There was also a significant association between higher fatigue and higher sleep disturbance, pain, appetite loss and dyspnea ($p<.0001$). We found a strong association between higher fatigue and lower patients' physical activity practice ($p<.0001$). Indeed, patients who practised a physical activity presented a lower presurgery total fatigue score (mean MFI total score = 22.6, SD=17.4 vs. mean MFI total score=32.0, SD=21.5; $p<.0001$).

Before surgery, multivariate regression analyses showed that higher total fatigue score was best associated with lower global health status/QoL's level, lower physical functioning and cognitive functioning scores of the QLQ-C30 ($p<.0001$, $p<.0001$ and $p=.0013$ respectively) and lower optimism's level ($p<.0001$) (Table 3). These four factors accounted for a total of 55% of variance in fatigue measured before surgery. The other variables including age, marital status, educational level, physical activity, sleep disturbance, appetite loss and dyspnea were not significantly associated with fatigue before the surgery.

Factors predicting changes in fatigue

Table 4 represents variables significantly associated with change in C-rF after surgery in bivariate and multivariate analyses. Bivariate statistics showed a strong association between a decrease in all functional scores of QLQ-C30 and an increased MFI-20 total score between T_0 and T_1 ($p<.0001$). Lower physical ($p=.013$), role ($p=.001$), emotional ($p=.002$) and cognitive ($p=.010$) functioning scales and lower global health status/QoL scale ($p=.0003$) of QLQ-C30 measured before surgery were also associated with an increase in Cr-F after surgery. A worsening in pain, sleep disturbance and appetite loss were strongly positively associated with a worsening in Cr-F ($p<.0001$). Optimism was not associated with change in fatigue after surgery ($p=0.29$). Trait anxiety, anxiety-state and marital status were not associated with change in C-rF ($p=0.10$, $p=0.06$ and $p=0.09$ respectively) but they have been included in multivariate analysis. Neither host factors (age, having children, educational level) nor disease and treatment pattern (stage of disease, lymph node metastases, type of surgery, type of planned adjuvant therapy) were significantly related to change in C-rF.

Multiple regression analyses showed that worsening in C-rF's level between before and after surgery was best predicted by higher C-rF ($p<.0001$), higher trait-anxiety' level ($p=0,04$), lower global Health Status/QoL ($p<.0001$) and lower physical functioning ($p=0.02$) before surgery, and by deterioration in global Health Status/QoL ($p<.0001$), role functioning ($p<0.0001$), emotional functioning ($p=0.004$) and physical functioning ($p=0.006$) after surgery. A worsening in pain and sleep disturbance was also found to influence change in C-rF ($p=0.02$ and $p=0,04$ respectively). These 9 factors accounted for a total of 54% of variance in change in fatigue (Table 4). The other variables including demographic factors, physical activity before surgery and physical activity after surgery, pain, sleep disturbance, appetite loss and anxiety were not significant predictors of change in fatigue.

Discussion

This study provides preliminary data regarding determinants of presurgical C-rF and potential predictors of change in C-rF after surgery in BC patients.

As in the previous researches [17, 18, 44], participants in this study reported postoperative elevated fatigue levels and their activity was strongly reduced. Patients rated their role, social functioning and QoL lower, and their functional well-being showed also significant deterioration. Concerning symptoms, patients reported significantly increased pain and diarrhea. Patients reported also more financial difficulties. A further source of financial stress was created by the need to employ someone to help with daily tasks. Indeed, the number of patients with a daily help doubled after surgery.

Concerning determinants of presurgical C-rF, women who reported elevated fatigue before surgery had more physical symptom distress, lower QoL and lower optimism' level. The strongest predictors for an increase of fatigue after surgery were higher trait anxiety, lower QoL and physical functioning before surgery, higher preoperative C-rF, an increase in pain and insomnia, and a decrease in BC patients' QoL in most domains (physical, role, emotional and cognitive functions). It is important to note that presurgical fatigue and a worsening in role functioning accounted for 13 % and 17 % respectively of the variance in change in postsurgical fatigue. Innate hosts factors and disease and treatment patterns including age, marital status, education level, stage of disease, lymph node metastases, type of surgery, type of planned adjuvant therapy were not found to predict C-rF. Bivariate results show that fatigued women before the surgery were less likely to be married. In contrast, married women showed a more important change in C-rF after surgery than women living alone, perhaps because they had the responsibility of caring for their families and children, giving them fewer opportunities to save energy. However, marital status was not significant in multivariate analysis and no association was found between the factor "having children" and change in C-rF.

Optimism has been defined as a generalized tendency to have positive expectancies for the future [41, 45]. Some studies assessed the relation between optimism and C-rF in BC patients [26, 46]. For example, Carver et al. found that greater optimism was related to lower C-rF in a longitudinal BC sample who was studied shortly postsurgery and over the next year [32]. But, no study to date could be found examining optimism before surgery as a predictor of change in postsurgery C-rF. The literature shows that cancer patients have higher preoperative anxiety than non-cancer patients [47]. Indeed, the diagnosis of cancer induces stresses that are caused by the patient's perception of cancer, its manifestation, and treatment. Lehto and Cimprich investigated the relationship between anxiety and directed attention (the ability to focus and concentrate) in women awaiting BC surgery [48]. They concluded that healthcare professionals should assess anxiety in women during the preoperative period and assist them in coping with the psychological and cognitive demands associated with this highly stressful period. Although some studies suggest a strong relationship between anxiety and C-rF, they have not studied preoperative anxiety as a predictor of change in C-rF after surgery [49, 50]. Our striking finding was that a high level of preoperative anxiety might predict a worsening of C-rF.

QoL is considered as a multidimensional construct, which includes several key dimensions. Fatigue is one of the most common QoL related symptoms in BC patients [29]. The results support the study's hypothesis that lower preoperative QoL and decrease in QoL were significantly associated with an increase in C-rF after surgery. Concerning the other QoL domains, it was previously suggested, that emotional support is important at the time of diagnosis and after surgery [51]. Indeed, social and family support and communication have been found to be

important factors in various studies and may also be partially responsible for better QoL, and therefore, less fatigue. Indeed we found that a decrease in emotional functioning after surgery was associated with a worsening in fatigue. We found also that social support was correlated with fatigue, but when this factor had to compete with others factors, the positive association did not hold. Another study also found that social support did not appear to play a role in fatigue measured 6 months after surgery [52]. The postoperative period is also generally associated with increased amount of physical discomfort and pain and this, therefore, reflects on patients' activities like the inability to work [10]. This is also seen in our results where physical and role functions of patients showed significant deterioration after surgery. In addition, a decreased in role and physical functioning have been found like predictors of an increase in C-rF after surgery. Consistently with other studies, we showed that pain level was strongly correlated with worsening in fatigue after surgery [53]. Pain has a number of negative effects on mood, daily activities, sleep, cognitive functions, socio-relational life and long-term QoL [14, 15]. The number of dissected lymph nodes, type of surgery and age may play an active role in the development of pain after BC surgery, although the results are conflicting [54-56]. In our study, patients reported significantly more pain after their operation. Moreover, change in pain appeared to be a predictor of C-rF evolution in multivariate analysis.

Our results suggest that BC surgical patients who presented higher fatigue before surgery have a greater risk for experiencing postsurgical fatigue. Consequently, it might be beneficial for clinician to screen such patients prior to surgery to reduce their postsurgery C-rF.

Studies showed that type of surgery was associated with fatigue over time [57]. Effectively, women with a mastectomy were more fatigued than women who underwent a lumpectomy [58, 59]. In addition, undergoing mastectomy was a significant predictor of C-rF in a recent study [53], this result can be explained by the possible destructive psychological impact on a woman who lost a breast. Type of surgery (mastectomy vs. lumpectomy) was not found to influence fatigue directly after surgery. We observed only that type of surgery affected patient's role functioning. But effect of extent of surgery on fatigue is little studied. Our results show that higher fatigue after surgery is associated with lower physical activity. Several studies come to the same conclusion [34, 35, 60]. De Jong et al. examined the course of the activity level within a BC patients receiving adjuvant chemotherapy [57]. They reported that an increase in fatigue is accompanied by a reduction in the activity level. However, these studies concern BC patients during their adjuvant treatment or BC survivors. To our knowledge, this study is the first to assess physical activity prior to surgery as a predictor of C-rF prior to and after surgery. A reduced functional capacity means that BC patients' expend greater effort relative to maximal ability to perform usual activities, thus leading to higher level of fatigue. Exercise training attenuates the loss and even increases functional capacity. A number of studies on BC patients during and after their adjuvant treatment, have investigated the effects of physical activity in reducing C-rF with no definitive conclusions regarding its effectiveness. However, other studies have shown the benefit of active strategies such as physical activity in women with BC [61].

Some methodological limitations of this study must be discussed.

A limitation of this study might be selection bias. The sample of patients who dropped out is very small but these patients were significantly more anxious, less optimistic and practised less physical activity than followed patients.

First, although we identified risk factors based on a prospective study, we have not demonstrated that are causal risk factors [62]. Research to determine causation in complicated, particularly because epidemiologists often do

not have experimental control and must rely on observational methods. Several criteria must be met to establish a causal relationship between a factor and a symptom or a disease [62]. Second, the present sample was entirely composed of women undergoing surgery for invasive BC. Therefore, one must be cautious in generalizing the findings to individuals dealing with other types of BC like inflammatory BC more aggressive than invasive BC. Third, the list of predictor variables included in this study should by no means be considered exhaustive. We did not include data on co-morbidities, such diabetes, and other chronic condition that could impact fatigue. However, future analyses could incorporate information on such conditions.

To conclude, these results suggest that change in C-rF after surgery, in this population, is determined by physical and psychological distress rather than by the cancer characteristics. This study indicates the cross-sectional association of various variables and patients' fatigue before and after surgery but it is difficult to determine causal relationship. Long-term follow-up should be conducted to explore the impact of demographic, medical and psychological variables on fatigue at different points of the disease and its treatment. Primary objectives of FATSEIN study aims to investigate it.

Conclusion for implication

Waiting for surgery is experienced as a very stressful time when facing BC. Preoperative experience and coping with BC have postoperative impact. In order to decrease fatigue after surgery, it is necessary to account for the level of C-rF, to assess the presence of correlates and to provide guidelines when developing intervention strategies for supporting these patients. In addition, screening measures should be implemented at the time of diagnosis, before the beginning of BC treatment, in order to identify psychologically vulnerable patients and to offer them professional support.

Acknowledgments

This study is supported by the Lorraine region, by the Cancéropôle du Grand-Est and by Nancy University hospital.

References

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, J et al.: **Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005.** *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008, **56**(3):159-175.
2. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al: **American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(30):7703-7720.
3. McCreedy D, Holloway C, Shelley W, et al.: **Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline.** *Can J Surg* 2005, **48**(3):185-194.
4. Levy SM, Haynes LT, Herberman RB, Lee J, McFeeley S, Kirkwood J: **Mastectomy versus breast conservation surgery: mental health effects at long-term follow-up.** *Health Psychol* 1992, **11**(6):349-354.
5. Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP, et al. **Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: a prospective study.** *Cancer* 2001, **92**(5):1288-1298.
6. Dabakuyo TS, Fraisse J, Causeret S, et al.: **A multicenter cohort study to compare quality of life in breast cancer patients according to sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection.** *Ann Oncol* 2009, **20**(8):1352-1361.
7. Nissen MJ, Swenson KK, Ritz LJ, Farrell JB, Sladek ML, Lally RM: **Quality of life after breast carcinoma surgery: a comparison of three surgical procedures.** *Cancer* 2001, **91**(7):1238-1246.
8. Pozo C, Carver CS, Noriega V, et al.: **Effects of mastectomy versus lumpectomy on emotional adjustment to breast cancer: a prospective study of the first year postsurgery.** *J Clin Oncol* 1992, **10**(8):1292-1298.
9. Han J, Grothuesmann D, Neises M, Hille U, Hillemanns P: **Quality of life and satisfaction after breast cancer operation.** *Arch Gynecol Obstet* 2010, **282**(1):75-82.
10. Pandey M, Thomas BC, Ramdas K, Ratheesan K: **Early effect of surgery on quality of life in women with operable breast cancer.** *Jpn J Clin Oncol* 2006, **36**(7):468-472.
11. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al.: **Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat* 2006, **95**(3):279-293.
12. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al.: **Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial.** *J Natl Cancer Inst* 2006, **98**(9):599-609.
13. Wyatt GK, Friedman LL: **Physical and psychosocial outcomes of midlife and older women following surgery and adjuvant therapy for breast cancer.** *Oncol Nurs Forum* 1998, **25**(4):761-768.
14. Caffo O, Amichetti M, Ferro A, Lucenti A, Valduga F, Galligioni E: **Pain and quality of life after surgery for breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat* 2003, **80**(1):39-48.
15. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H: **Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery.** *Jama* 2009, **302**(18):1985-1992.
16. Katz J, Poleshuck EL, Andrus CH, et al.: **Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery.** *Pain* 2005, **119**(1-3):16-25.
17. Rubin GJ, Cleare A, Hotopf M: **Psychological factors in postoperative fatigue.** *Psychosom Med* 2004, **66**(6):959-964.
18. Rubin GJ, Hardy R, Hotopf M: **A systematic review and meta-analysis of the incidence and severity of postoperative fatigue.** *J Psychosom Res* 2004, **57**(3):317-326.
19. Montgomery GH, Schnur JB, Erblich J, Diefenbach MA, Bovbjerg DH: **Presurgery psychological factors predict pain, nausea, and fatigue one week after breast cancer surgery.** *J Pain Symptom Manage* 2010, **39**(6):1043-1052.
20. Schnur JB, Hallquist MN, Bovbjerg DH, Silverstein JH, Stojceska A, Montgomery GH: **Predictors of expectancies for post-surgical pain and fatigue in breast cancer surgical patients.** *Pers Individ Dif* 2007, **42**(3):419-429.
21. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M: **Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population.** *Cancer* 2002, **94**(2):528-538.
22. Baker F, Denniston M, Zabora J, Polland A, Dudley WN: **A POMS short form for cancer patients: psychometric and structural evaluation.** *Psychooncology* 2002, **11**(4):273-281.
23. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC: **The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue.** *J Psychosom Res* 1995, **39**(3):315-325.
24. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al.: **Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition.** *Semin Hematol* 1997, **34**(3 Suppl 2):4-12.

25. Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J: **A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer.** *Ann Oncol* 2000, **11**(5):561-567.
26. Von Ah DM, Kang DH, Carpenter JS: **Predictors of cancer-related fatigue in women with breast cancer before, during, and after adjuvant therapy.** *Cancer Nurs* 2008, **31**(2):134-144.
27. Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R: **Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison.** *J Behav Med* 1998, **21**(1):1-18.
28. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR: **Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life.** *J Clin Oncol* 2000, **18**(4):743-753.
29. De Jong N, Courtens AM, Abu-Saad HH, Schouten HC: **Fatigue in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a review of the literature.** *Cancer Nurs* 2002, **25**(4):283-297; quiz 298-289.
30. Broeckel JA, Jacobsen PB, Balducci L, Horton J, Lyman GH: **Quality of life after adjuvant chemotherapy for breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat* 2000, **62**(2):141-150.
31. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL: **Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors.** *Psychosom Med* 2002, **64**(4):604-611.
32. Carver CS, Lehman JM, Antoni MH: **Dispositional pessimism predicts illness-related disruption of social and recreational activities among breast cancer patients.** *J Pers Soc Psychol* 2003, **84**(4):813-821.
33. Campbell A, Mutrie N, White F, McGuire F, Kearney N: **A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment.** *Eur J Oncol Nurs* 2005, **9**(1):56-63.
34. Berger AM, Farr L: **The influence of daytime inactivity and nighttime restlessness on cancer-related fatigue.** *Oncol Nurs Forum* 1999, **26**(10):1663-1671.
35. Berger AM, Higginbotham P: **Correlates of fatigue during and following adjuvant breast cancer chemotherapy: a pilot study.** *Oncol Nurs Forum* 2000, **27**(9):1443-1448.
36. Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L, Lyman GH: **Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates.** *J Pain Symptom Manage* 1999, **18**(4):233-242.
37. Rotonda C, Guillemin F, Bonnetain F, Conroy T: **Factors correlated with fatigue in breast cancer patients before, during and after adjuvant chemotherapy: The FATSEIN study.** *Contemp Clin Trials*.
38. Gentile S, Delaroziere JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL: **Validation of the French 'multidimensional fatigue inventory' (MFI 20).** *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003, **12**(1):58-64.
39. 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**(5):365-376.
40. Fayers P AN, Bjordal K, Curran D, Groenvold M on behalf of the EORTC Quality of Life Study Group: **EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (Third edition).** . Brussels; 2001.
41. Scheier MF, Carver CS: **Optimism, coping, and health: assessment and implications of generalized outcome expectancies.** *Health Psychol* 1985, **4**(3):219-247.
42. Spielberger CD: **State-Trait Anxiety Inventory: a comprehensive bibliography.**: CA: Consulting Psychologists Press; 1989
43. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J: **Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.** *J Clin Oncol* 1998, **16**(1):139-144.
44. Debess J, Riis JO, Pedersen L, Ewertz M: **Cognitive function and quality of life after surgery for early breast cancer in North Jutland, Denmark.** *Acta Oncol* 2009, **48**(4):532-540.
45. Scheier MF, Carver CS, Bridges MW: **Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a reevaluation of the Life Orientation Test.** *J Pers Soc Psychol* 1994, **67**(6):1063-1078.
46. Carver CS, Pozo C, Harris SD, et al.: **How coping mediates the effect of optimism on distress: a study of women with early stage breast cancer.** *J Pers Soc Psychol* 1993, **65**(2):375-390.
47. McCleane GJ, Cooper R: **The nature of pre-operative anxiety.** *Anaesthesia* 1990, **45**(2):153-155.
48. Lehto RH, Cimprich B: **Anxiety and directed attention in women awaiting breast cancer surgery.** *Oncol Nurs Forum* 1999, **26**(4):767-772.
49. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al.: **Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale.** *Support Care Cancer* 2000, **8**(3):215-222.
50. Nieboer P, Buijs C, Rodenhuis S, et al: **Fatigue and relating factors in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant standard or high-dose chemotherapy: a longitudinal study.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(33):8296-8304.
51. Arora NK, Finney Rutten LJ, Gustafson DH, Moser R, Hawkins RP: **Perceived helpfulness and impact of social support provided by family, friends, and health care providers to women newly diagnosed with breast cancer.** *Psychooncology* 2007, **16**(5):474-486.

52. De Vries J, Van der Steeg AF, Roukema JA: **Determinants of fatigue 6 and 12 months after surgery in women with early-stage breast cancer: a comparison with women with benign breast problems.** *J Psychosom Res* 2009, **66**(6):495-502.
53. Haghighat S, Akbari ME, Holakouei K, Rahimi A, Montazeri A: **Factors predicting fatigue in breast cancer patients.** *Support Care Cancer* 2003, **11**(8):533-538.
54. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P: **Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer.** *J Clin Oncol* 1999, **17**(1):143-149.
55. Wallace MS, Wallace AM, Lee J, Dobke MK: **Pain after breast surgery: a survey of 282 women.** *Pain* 1996, **66**(2-3):195-205.
56. Hack TF, Kwan WB, Thomas-Maclean RL, Towers A, Miedema B, Tilley A, Chateau D: **Predictors of arm morbidity following breast cancer surgery.** *Psychooncology*.
57. De Jong N, Kester AD, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM: **Course of fatigue between two cycles of adjuvant chemotherapy in breast cancer patients.** *Cancer Nurs* 2006, **29**(6):467-477.
58. De Jong N, Candel MJ, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM: **Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy.** *Ann Oncol* 2004, **15**(6):896-905.
59. De Jong N, Candel MJ, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM: **Course of mental fatigue and motivation in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy.** *Ann Oncol* 2005, **16**(3):372-382.
60. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G: **Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study.** *Ann Oncol* 2002, **13**(4):589-598.
61. Mock V, Frangakis C, Davidson NE, et al: **Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial.** *Psychooncology* 2005, **14**(6):464-477.
62. Kraemer HC, Kazdin AE, Offord DR, Kessler RC, Jensen PS, Kupfer DJ: **Coming to terms with the terms of risk.** *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54**(4):337-343.

Table 1. Baseline Patient Demographics and Clinical Characteristics (n=304)

* unless otherwise specified

demographical clinical characteristic		n (%)*
Age (years) (range)	Median	56.0 (28-84)
Marital status	Single	23 (7.6)
	Married/live-in relationship	224 (73.7)
	Divorced	27 (8.9)
	Widowed	20 (6.6)
	Unknown	10(3.3)
Children	no	29 (9.5)
	≤ 2	184 (60.5)
	>2	82 (26.9)
	Unknown	9 (3.0)
Living with children at home (child's age < or =18 years old)		19 (7.5)
Distance between patient's home and hospital (km)	distance <50km	98 (32.2)
	distance ≥ 50km	188 (61.8)
	Unknown	18 (5.9)
Education level	Less than compulsory school education	3 (1.0)
	Compulsory school education	135 (44.4)
	Post compulsory school education below university	45 (14.8)
	University level	75 (24.7)
	Unknown	46 (15.1)
Employment status	Employed	169 (55.6)
	Unemployed	23 (7.5)
	Retired	99 (32.6)
	Unknown	13 (4.3)
Menopausal status	premenopausal	101 (33.2)
	postmenopausal. with hormone substitution treatment of the menopause	51 (16.8)
	postmenopausal. without hormone substitution treatment	148 (48.7)
	Unknown	4 (1.3)
	mean age at menopause (SD)	50.09 (4.5)
Daily Help	yes	31 (10.2)
	no	247 (81.3)
	unknown	26 (8.5)
Physical activity	yes	172 (56.6)
	no	99 (32.6)
	unknown	33 (10.8)
Type of surgery	Lumpectomy	231(76.0)
	Mastectomy	68 (22.4)
	unknown	5 (1.6)
Axillary surgery	Axillary dissection	103 (33.9)
	Sentinel lymph node biopsy	143 (47.0)
	No axillary dissection	5 (1.6)
	Axillary dissection and sentinel lymph node biopsy	49 (16.2)
	unknown	4 (1.3)
Disease stage	I	154 (50.7)
	II	120 (39.5)
	III	22 (7.2)
	unknown	8 (2.6)
Type of planned adjuvant therapy	Chemotherapy alone	18 (5.9)
	Radiation	102 (33.5)
	Combination chemotherapy and radiation	140 (46.1)
	none	20 (6.6)
	unknown	48 (15.8)
Anemia (hemoglobin level g/dL < 12)	yes	12 (3.9)
	no	245 (80.6)
	unknown	47 (15.5)

Table 2. Questionnaires' scores before and after surgery

	Mean baseline t ₀ (SD ^a) (n=299)	Mean t ₁ (SD ^a) (n=257)	Difference t ₁ -t ₀ Mean (SD ^a)	p*
MFI-20^b:				
General/ physical fatigue	27.3 (22.5)	34.2 (23.8)	+6.5 (22.2)	0.0008
Mental fatigue	25.4 (22.4)	29.6 (23.0)	+3.7 (19.2)	0.02
Reduced activity	20.8 (19.8)	36.9 (22.6)	+16.4 (24.0)	<.0001
Reduced motivation	22.7 (24.0)	31.6 (27.3)	+7.2 (26.7)	0.0001
SCORE TOTAL	25.4 (19.1)	32.9 (20.8)	+7.1 (18.1)	<.0001
EORTC QLQ-C30:				
<i>Functional scales^c:</i>				
Physical	90.7 (13.4)	82.4 (16.4)	-8.2 (13.5)	<.0001
Role	90.0 (17.0)	73.7 (25.2)	-16.0 (28.0)	<.0001
Emotional	60.4 (25.6)	67.9 (24.0)	+9.2 (22.9)	0.0004
Cognitive	84.2 (19.9)	83.4 (20.5)	-0.2 (19.6)	0.71
Social	92.8 (16.3)	82.5 (22.2)	-10.1 (22.7)	<.0001
Global QoL/GHS	72.4 (19.0)	68.1 (18.9)	-4.2 (19.6)	0.008
<i>Symptom scales^d:</i>				
Fatigue	23.4 (20.7)	32.5 (21.9)	+8.4 (22.1)	<.0001
Pain	11.8 (18.1)	25.5 (24.4)	+13.1 (26.4)	<.0001
Nausea and vomiting	3.2 (11.2)	5.3 (12.5)	+1.8 (15.3)	0.002
<i>items^d:</i>				
Sleep disturbance	44.3 (35.4)	41.5 (31.4)	-2.5 (37.4)	0.42
Dyspnoea	13.4 (22.1)	15.0 (23.3)	+1.6 (20.3)	0.35
Diarrhoea	9.4 (18.8)	4.3 (13.0)	-5.2 (19.9)	0.0002
Appetite loss	12.6 (23.3)	11.3 (22.4)	-2.5 (37.4)	0.44
Constipation	10.9 (22.4)	15.3 (26.4)	+3.2 (26.3)	0.03
Financial difficulties	5.7 (16.5)	9.6 (21.1)	+4.4 (18.3)	0.009
LOT score^e:	64.7 (14.0)			
STAI Y-B score^f:	33.9 (15.0)			
STAI Y-A^g:		33.9 (21.4)		

^a Standard Deviation. ^b Higher scores indicate more fatigue. ^c Higher score represents a higher level of functioning or better quality of life. ^d Higher score indicates more symptoms/problems. ^e Higher scores indicates greater optimism. ^f Higher score indicates a higher level of anxiety-trait* Wilcoxon test

Table 3. Factors predicting MFI-20 total score ^a before surgery (bivariate and multivariate analyses, n=299)

	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
	β	<i>p</i>	R^2	β	<i>p</i>	<i>adjusted R²</i>
Demographical clinical characteristic						
Marital status (yes vs. no)	-8.22	0.002	0.03			
type of transport (ambulance or taxi vs. personal transport)	9.38	0.002	0.036	4.24	0.06	0.0007
Trait personality						
Trait-anxiety	0.59	<.0001	0.22			
Optimism	-0.55	<.0001	0.16	-0.27	<.0001	0.05
EORTC QLQ-C30 score before surgery						
<i>Functional scales</i>						
Physical	-0.69	<.0001	0.24	-0.49	<.0001	0.08
Role	-0.53	<.0001	0.22			
Emotional	-0.41	<.0001	0.18	-0.1	0.06	0.0007
Cognitive	-0.31	<.0001	0.17	-0.13	0.001	0.02
Social	-0.44	<.0001	0.14	0.13	0.07	0.006
Global QoL/GHS	-0.62	<.0001	0.38	-0.33	<.0001	0.39
<i>Symptom scales/items</i>						
Fatigue*	0.63	<.0001	0.46			
Pain	0.37	<.0001	0.12			
Nausea and vomiting	0.31	0.002	0.033			
Sleep disturbance	0.2	<.0001	0.13			
Dyspnoea	0.3	<.0001	0.12			
Diarrhoea	0.11	0.056	0.012			
Appetite loss	0.19	<.0001	0.05			
Constipation	0.06	0.18	0.006			
Financial difficulties	0.21	0.002	0.03			
Physical activity practice before surgery (yes vs. no)	-9.34	0.0001	0.05			
R² total						0.55

^a Fatigue as measured by the MFI20 total score.

* Variable not included in multivariate analysis

Table 4. Factors predicting change in MFI-20 total score after surgery ^a (bivariate and multivariate analyses, n=257)

	Bivariate analysis			Multivariate analysis <i>adjusted</i>		
	β	<i>p</i>	R^2	β	<i>p</i>	R^2
Demographical clinical characteristic						
Marital status (yes vs. no)	4.71	0.09	0.011			
Trait personnality						
Trait-anxiety	-0.12	0.1	0.011	0.13	0.04	0.01
MFI-20 total score before surgery	-0.36	<.0001	0.15	-0.58	<.0001	0.13
EORTC QLQ-C30 score before surgery						
<i>Functional scales</i>						
Physical	0.21	0.013	0.024	-0.28	0.02	0.01
Role	0.21	0.001	0.04			
Emotional	0.13	0.002	0.04			
Cognitive	0.15	0.006	0.03			
Social	0.17	0.02	0.023			
Global QoL/GHS	0.2	0.0008	0.044	-0.33	<.0001	0.09
<i>Symptom scales/items :</i>						
Fatigue*	-0.19	0.0004	0.05			
Pain	-0.1	0.1	0.01			
Sleep disturbance	-0.05	0.06	0.014			
Financial difficulties	-0.15	0.025	0.02	-0.19	0.0007	0.02
Change in EORTC QLQ-C30 scores after surgery						
<i>Change in Functional scales</i>						
Δ Physical	-0.54	<.0001	0.17	-0.30	0.006	0.02
Δ Role	-0.28	<.0001	0.19	-0.14	<.0001	0.17
Δ Emotional	-0.28	<.0001	0.13	-0.9	0.004	0.02
Δ Cognitive	-0.26	<.0001	0.08			
Δ Social	-0.25	<.0001	0.1			
Δ Global QoL/GHS	-0.4	<.0001	0.19	-0.34	0.0001	0.04
<i>Change in Symptom scales /items</i>						
Δ Fatigue*	0.42	<.0001	0.26			
Δ Pain	0.21	<.0001	0.09	-0.1	0.02	0.01
Δ Sleep disturbance	0.11	0.0005	0.05	0.06	0.04	0.01
Δ Dyspnoea	0.09	0.09	0.011			
Δ Appetite loss	0.18	<.0001	0.07			
State-anxiety measured after surgery	0.1	0.06	0.014			
R² total						0.53

^a Fatigue as measured by the MFI20 questionnaire, the total score of the MFI-20 is explained. Δ : change score (difference T₁-T₀)

* Variables not included in multivariate analysis

Annexe 2a :

Le questionnaire de fatigue MFI-20

MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory)

Vos initiales (2 premières lettres du nom et du prénom) : |_| |_| / |_|

La date d'aujourd'hui (jj/mm/aaaa) : |_| |_| / |_| |_| / |_| |_| |_| |_|

Pour les questions suivantes, entourez un numéro entre 1 et 5 qui s'applique le mieux à ce que vous ressentez ces jours-ci.

- | | | | | | |
|--|------------------------|---|---|---|-------------------------------|
| 1. Je me sens en forme | 1
Oui
c'est vrai | 2 | 3 | 4 | 5
Non ce
n'est pas vrai |
| 2. Physiquement, je ne me sens capable que de très peu | 1
Oui
c'est vrai | 2 | 3 | 4 | 5
Non ce
n'est pas vrai |
| 3. Je me sens très active | 1
Oui
c'est vrai | 2 | 3 | 4 | 5
Non ce
n'est pas vrai |
| 4. J'ai envie de faire plein de choses agréables | 1
Oui
c'est vrai | 2 | 3 | 4 | 5
Non ce
n'est pas vrai |
| 5. Je me sens lasse | 1
Oui
c'est vrai | 2 | 3 | 4 | 5
Non ce
n'est pas vrai |
| 6. Je crois que j'en fais beaucoup dans la journée | 1
Oui
c'est vrai | 2 | 3 | 4 | 5
Non ce
n'est pas vrai |
| 7. Quand je fais quelque chose, je peux m'y concentrer | 1
Oui
c'est vrai | 2 | 3 | 4 | 5
Non ce
n'est pas vrai |
| 8. Je redoute d'avoir quelque chose à faire | 1
Oui
c'est vrai | 2 | 3 | 4 | 5
Non ce
n'est pas vrai |
| 9. Je me sens faible | 1
Oui
c'est vrai | 2 | 3 | 4 | 5
Non ce
n'est pas vrai |

Passez à la page suivante, S.V.P

10. Je crois que je fais très peu dans une journée	1 Oui c'est vrai	2	3	4	5 Non ce n'est pas vrai
11. Je me concentre bien	1 Oui c'est vrai	2	3	4	5 Non ce n'est pas vrai
12. Je suis reposée	1 Oui c'est vrai	2	3	4	5 Non ce n'est pas vrai
13. Il me faut beaucoup d'efforts pour me concentrer	1 Oui c'est vrai	2	3	4	5 Non ce n'est pas vrai
14. Physiquement, je me sens en mauvaise condition	1 Oui c'est vrai	2	3	4	5 Non ce n'est pas vrai
15. J'ai beaucoup de projets	1 Oui c'est vrai	2	3	4	5 Non ce n'est pas vrai
16. Je me fatigue facilement	1 Oui c'est vrai	2	3	4	5 Non ce n'est pas vrai
17. Je n'achève que très peu de choses	1 Oui c'est vrai	2	3	4	5 Non ce n'est pas vrai
18. J'ai envie de ne rien faire	1 Oui c'est vrai	2	3	4	5 Non ce n'est pas vrai
19. Mes pensées s'égarer facilement	1 Oui c'est vrai	2	3	4	5 Non ce n'est pas vrai
20. Physiquement, je me sens en excellente forme	1 Oui c'est vrai	2	3	4	5 Non ce n'est pas vrai

Annexe 2b :

Le questionnaire de Qualité de Vie QLQ-C30 de l'EORTC

Le QLQ-C30 de l'EORTC

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en **entourant le chiffre** qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser :

Vos initiales (2 premières lettres du nom et du prénom) : |_| |_| / |_|

La date d'aujourd'hui (jj/mm/aaaa) : |_| |_| / |_| |_| / |_| |_| |_| |_|

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller au W.C ?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée :				
	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gênée pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gênée dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal de cœur) ? ...	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4

Passez à la page suivante, S.V.P

Au cours de la semaine passée :	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
16. Avez-vous été constipée ?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?.....	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatiguée ?.....	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous sentie tendue ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous sentie irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous sentie déprimée ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?.....	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais Excellent

Annexe 2c :

Le questionnaire d'optimisme LOT

TEST D'ORIENTATION DE VIE

Vos initiales (2 premières lettres du nom et du prénom) : |_| |_| / |_|

La date d'aujourd'hui (jj/mm/aaaa) : |_| |_| / |_| |_| / |_| |_| |_| |_|

Consigne :

Veillez, s'il vous plaît, répondre aux questions suivantes à propos de vous en indiquant votre degré d'accord à l'aide de l'échelle suivante :

- 1 = Pas du tout d'accord**
- 2 = Plutôt pas d'accord**
- 3 = Ni pas d'accord, ni d'accord**
- 4 = Plutôt d'accord**
- 5 = Tout à fait d'accord**

Soyez aussi sincère que possible dans vos réponses. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses.

	1= pas du tout d'accord	2= plutôt pas d'accord	3= ni pas d'accord, ni d'accord	4= plutôt d'accord	5= tout à fait d'accord
1- Dans les moments d'incertitude, je m'attends habituellement au meilleur					
2- Il m'est facile de me relaxer					
3- Si quelque chose peut mal se passer, elle se réalisera					
4- J'essaye toujours de regarder le bon côté des choses					
5- Je suis toujours optimiste quant à mon futur					
6- J'apprécie beaucoup mes amis					
7- Il est important pour moi de rester active					
8- Je m'attends rarement à ce que les choses aillent comme je le souhaiterais					
9- Les choses ne vont jamais comme je le voudrais					
10- Je ne suis pas contrariée trop facilement					
11- Je crois au proverbe « après la pluie le beau temps »					
12- Je compte rarement sur le fait que de bonnes choses puissent m'arriver					

Annexe 2d :

Le questionnaire d'anxiété-trait STAI Y-B

Questionnaire d'anxiété-trait STAI Y-B

Vos initiales (2 premières lettres du nom et du prénom) : |_| |_| / |_|

La date d'aujourd'hui (jj/mm/aaaa) : |_| |_| / |_| |_| / |_| |_| |_| |_|

*Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis entourez, parmi les 4 points à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **GENERALEMENT**. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **HABITUELS**.*

	Presque Jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1- Je me sens de bonne humeur, aimable	•	•	•	•
2- Je me sens nerveuse et agitée	•	•	•	•
3- Je me sens contente de moi	•	•	•	•
4- Je voudrais être aussi heureuse que les autres me semblent l'être	•	•	•	•
5- J'ai un sentiment d'échec	•	•	•	•
6- Je me sens reposée	•	•	•	•
7- J'ai tout mon sang-froid	•	•	•	•
8- J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent à un tel point que je ne peux plus les surmonter	•	•	•	•
9- Je m'inquiète à propos de choses sans importance	•	•	•	•
10- Je me sens heureuse	•	•	•	•
11- J'ai des pensées qui me perturbent	•	•	•	•
12- Je manque de confiance en moi	•	•	•	•
13- Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté	•	•	•	•
14- Je prends facilement des décisions	•	•	•	•
15- Je me sens incompétente, pas à la hauteur	•	•	•	•
16- Je suis satisfaite	•	•	•	•
17- Des idées sans importance trottant dans ma tête me dérangent	•	•	•	•
18- Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement	•	•	•	•
19- Je suis une personne posée, solide, stable	•	•	•	•
20- Je deviens tendue et agitée quand je réfléchis à mes soucis	•	•	•	•

Annexe 2e :

Le questionnaire d'anxiété-état STAI Y-A

Le questionnaire d'anxiété-état STAI Y-A

Vos initiales (2 premières lettres du nom et du prénom) : |_| |_| / |_|

La date d'aujourd'hui (jj/mm/aaaa) : |_| |_| / |_| |_| / |_| |_| |_| |_|

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis entourez, parmi les 4 points à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez à l'INSTANT, JUSTE EN CE MOMENT. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments ACTUELS.

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	oui
1- En ce moment, je me sens calme	•	•	•	•
2- En ce moment, je me sens en sécurité	•	•	•	•
3- En ce moment, je me sens tendue	•	•	•	•
4- En ce moment, je me sens surmenée	•	•	•	•
5- En ce moment, je me sens tranquille, bien dans ma peau	•	•	•	•
6- En ce moment, je me sens bouleversée	•	•	•	•
7- En ce moment, je suis préoccupée par tous les malheurs possibles	•	•	•	•
8- En ce moment, je me sens comblée	•	•	•	•
9- En ce moment, je me sens effrayée	•	•	•	•
10- En ce moment, je me sens à l'aise	•	•	•	•
11- En ce moment, je sens que j'ai confiance en moi	•	•	•	•
12- En ce moment, je me sens nerveuse	•	•	•	•
13- En ce moment, je suis affolée	•	•	•	•
14- En ce moment, je me sens indécise	•	•	•	•
15- En ce moment, je suis détendue	•	•	•	•
16- En ce moment, je me sens satisfaite	•	•	•	•
17- En ce moment, je suis préoccupée	•	•	•	•
18- En ce moment, je ne sais plus où j'en suis, je me sens perturbée	•	•	•	•
19- En ce moment, je me sens solide, posée	•	•	•	•
20- En ce moment, je me sens de bonne humeur, aimable	•	•	•	•

ANNEXE 3 :

Le cahier d'observation

Protocole : FATSEIN	Centre : _	N° patiente : _ _ _	nom / prénom _ _ / _
---------------------	-------------	--------------------------	--------------------------

Déterminants de la fatigue au cours d'une chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein

CAHIER D'OBSERVATION

Centre : |_|

Initiales du nom : |_| |_|

1^{ère} lettre du prénom : |_|

N° patiente : |_| |_| |_|

Unité de Gestion et de coordination :

*Unité de Recherche clinique
Centre Alexis Vautrin- 6 avenue de Bourgogne
54511 Vandoeuvre-lès-Nancy
Personne responsable : Christine ROTONDA
Tel : 03.83.59.85.42 / Fax : 03.83.59.83.59
c.rotonda@nancy.fnclcc.fr*

Protocole : FATSEIN	Centre : _	N° patiente : _ _ _	nom / prénom _ _ / _
---------------------	-------------	--------------------------	--------------------------

FICHE D'INCLUSION

Centre Alexis Vautrin, Christine ROTONDA
FAXER LA FICHE : 03 83 59 83 59

CENTRE : _	Fax :/...../...../...../.....
1) CAV 2) CGFL 3) Centre Paul Strauss	
MÉDECIN RESPONSABLE :	

Initiales de la patiente (2 premières lettres du nom et 1 ^{ère} lettre du prénom) :	_ _ / _
Date de naissance :	__ / __ / ____
Numéro de dossier interne :
Date de chirurgie prévue :	__ / __ / ____
Date d'obtention du consentement éclairé signé :	__ / __ / ____

CRITÈRE D'INCLUSION (toutes les réponses doivent être OUI) **OUI NON**

suspicion de cancer du sein ou cancer du sein invasif histologiquement confirmé dont une chirurgie est programmée		
Information et signature du consentement éclairé par la patiente ou son représentant légal		
Bon état général (OMS < 2)		

CRITÈRE DE NON INCLUSION (toutes les réponses doivent être NON) **OUI NON**

Femmes enceintes ou en cours d'allaitement		
Cancer du sein bilatéral		
Patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante		
Sexe masculin		
Antécédent d'autre cancer de moins de 5 ans		
Cancer du sein métastatique		
Infection active ou autre pathologie grave sous-jacente susceptible d'empêcher la patiente de recevoir le traitement		
Antécédents ou maladie psychiatrique évolutive		

Date : __ / __ / ____

Nom et signature de l'investigateur / ARC :

INCLUSION	
Cadre réservé au Centre Alexis Vautrin	
Date : __ / __ / ____	N° attribué à la patiente : _ _ _
Nom :	Signature :

Protocole : FATSEIN	Centre : _	N° patiente : _ _ _	nom / prénom _ _ / _
---------------------	-------------	--------------------------	--------------------------

ÉVALUATION INITIALE (1/3)

Date de visite à l'inclusion (veille de la chirurgie) : __ / __ / ____

ADRESSE DE LA PATIENTE

Rue :
.....
Code Postal : Commune :

TRANSPORT

Transport habituel : _	distance entre le domicile et l'établissement hospitalier :km
1) ambulance 2) VSL-taxi 3) véhicule personnel	

DONNÉES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

Statut marital : _ 1) célibataire 2) mariée 3) concubinage 4) veuve 5) divorcée	Cohabitation : _ 1) vit seule 2) vit avec sa famille 3) vit avec d'autres adultes
Nombre d'enfants : Date de naissance de l'aîné : __ / __ / ____ Date de naissance du dernier : __ / __ / ____	
Niveau de scolarité : _ 1) n'a pas terminé l'école obligatoire 1) a terminé l'école obligatoire (certificat d'étude ou brevet des collèges) 2) a poursuivi les études jusqu'au bac 3) a réalisé des études supérieures (Université, école d'ingénieur, IUT ...)	
Profession : _ principale) : _ 1) agricultrice, exploitante 2) artisan, commerçant, chef d'entreprise 3) profession intellectuelle supérieure (cadre, profession libérale) 4) profession intermédiaire (contremaître, technicien) 5) employée 6) ouvrière 7) sans emploi 8) à domicile 9) retraitée	Habitation (résidence 1) urbain 2) rural 3) périphérie (« rurbain »)

Protocole : FATSEIN	Centre : _	N° patiente : _ _ _	nom / prénom _ _ / _
---------------------	-------------	--------------------------	-----------------------------

ÉVALUATION INITIALE (2/3)

EXAMEN CLINIQUE

Poids (kg)	_ _ _ _
Taille (cm)	_ _ _ _
Évaluation du performance status OMS	_
0) activité normale, sans restriction, patient asymptomatique	
1) activité légèrement réduite par des symptômes, permettant un travail à mi-temps	
2) activité réduite, empêchant tout travail, mais ne nécessitant pas un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée	
3) activité très réduite, nécessitant un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée	
4) malade grabataire, incapable de se prendre en charge, confiné au lit ou au fauteuil	

STATUT HORMONAL

Statut hormonal :	_
1) non ménopausée	
2) ménopausée (1 an sans règle, si hystérectomie faire dosages hormonaux)	
3) ménopausée sous traitement substitutif	
Age de la ménopause	_ _

EXAMEN BIOLOGIQUE

Hémoglobine	_
0) normale 1) anormale 2) hémogramme non fait	
Valeur :	_ _ , _ g / dl
si 0) ou 1), date de l'examen	__ / __ / 200__

EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIE

Date de chirurgie	__ / __ / 200__
Type de chirurgie :	_
1) tumorectomie	
2) quadrantectomie	
3) mastectomie	
4) biopsie exérèse	
Curage axillaire	_
0) non	
1) oui	
Ganglion sentinelle	_
0) non	
1) oui	
Résultats de l'analyse des ganglions	_
1) N+ 2) N- 3) inconnu 4) non applicable	

Protocole : FATSEIN	Centre : _	N° patiente : _ _ _	nom / prénom _ _ / _
---------------------	-------------	--------------------------	--------------------------

ÉVALUATION INITIALE (3/3)

EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIE (suite)

Classification pTNM :

- T=(0) : T0, (1)=T1, (2)=T2, (3)=T3, (4)=Tx |_|
- N=(0) : N0, (1)=N1, (2)=N2, (3)=N3, (4)=Nx |_|
- M=(0) : M0

SBR :

- 0) non gradable 1) SBR I 2) SBR II 3) SBR III |_|

BIOLOGIE TUMORALE

Récepteurs œstrogènes :

- 1) Négatifs 3) Non déterminés |_|
2) Positifs

Récepteurs progestérone :

- 1) Négatifs 3) Non déterminés |_|
2) Positifs

Status HER2 :

- 1) positif : surexprimé ou amplifié (+++ ou 2+ et FISH+) |_|
2) négatif (0, +, ++)

Protocole : FATSEIN	Centre : <input type="text"/>	N° patiente : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	nom / prénom <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/>
---------------------	-------------------------------	--	---

QUESTIONNAIRES DONNÉS AVANT LA CHIRURGIE

Date de remplissage :	<input type="text"/> / <input type="text"/> / 200 <input type="text"/>
Mesure de la fatigue (MFI 20) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de la QdV (EORTC QLQ-C30) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de l'optimisme (LOT) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de l'anxiété-trait (STAI) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
La patiente a-t-elle eu besoin d'aide pour remplir les questionnaires ? :	
<input type="text"/>	
0) non 1) oui	
Si oui, pourquoi	
par qui <input type="text"/>	1) personnel médical 2) membre de la famille 3) personne de l'entourage

La patiente reçoit-elle une aide ménagère ? :	0) non 1) oui	<input type="text"/>
Nombre d'heures/ semaine :		<input type="text"/> <input type="text"/> h
La patiente pratique-t-elle une activité physique ?:	0) non 1) oui	<input type="text"/>
Activité(s) :		
Si oui, nombre de fois/ mois :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Temps moyen passé à chaque fois (en minutes) :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Protocole : FATSEIN	Centre : _ _	N° patiente : _ _ _ _	nom / prénom _ _ _ _ / _ _
---------------------	---------------	--------------------------	---------------------------------

FICHE DE SUIVI 1 : environ 1 mois après la chirurgie

En cas de suspicion, confirmation d'un cancer du sein histologiquement prouvé : |_|_|
 0) non 1) oui

Si non, sortie d'étude

- groupe « sans chimiothérapie » sans radiothérapie : 1 mois après la chirurgie
- groupe « sans chimiothérapie » avec radiothérapie : quelques jours avant le début de la radiothérapie
- groupe « chimiothérapie » : J1 de la 1^{ère} cure de chimiothérapie adjuvante

ÉVALUATION de l'état de la patiente

Évaluation de l'état général selon OMS :	_ _
0) activité normale, sans restriction, patient asymptomatique	
1) activité légèrement réduite par des symptômes, permettant un travail à mi-temps	
2) activité réduite, empêchant tout travail, mais ne nécessitant pas un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée	
3) activité très réduite, nécessitant un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée	
4) malade grabataire, incapable de se prendre en charge, confiné au lit ou au fauteuil	
Poids actuel :	_ _ _ kg
Hémoglobine : 0) normale 1) anormale 2) hémogramme non fait	_
	Valeur : _ _ _ , _ _ g / dl
si 0) ou 1), date de l'examen	_ _ / _ _ / 200 _
Patiente sous EPO : 0) non 1) oui	_
La patiente reçoit-elle une aide ménagère ? : 0) non 1) oui	_
Nombre d'heures/ semaine :	_ _ h
La patiente pratique-t-elle une activité physique ? : 0) non 1) oui	_
Activité(s) :	
Si oui, nombre de fois/ mois :	_ _ _
Temps moyen passé à chaque fois (en minutes) :	_ _ _

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :	_ _ / _ _ / 200 _
Mode de transmission :	_
1) direct 2) par courrier	
Mesure de la fatigue (MFI 20) :	_
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de la QdV (EORTC QLQ-C30) :	_
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de l'anxiété-état (STAI) :	_
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
La patiente a-t-elle eu besoin d'aide pour remplir les questionnaires ? :	_
0) non 1) oui	
Si oui, pourquoi	
par qui	_
1) personnel médical 2) membre de la famille 3) personne de l'entourage	

Protocole : FATSEIN	Centre : <input type="text"/>	N° patiente : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	nom / prénom <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/>
---------------------	-------------------------------	--	---

FICHE DE SUIVI 2 : environ 2 mois après la chirurgie

- groupe « sans chimiothérapie » sans radiothérapie : 2 mois après la chirurgie
- groupe « sans chimiothérapie » avec radiothérapie : dans les derniers jours de la radiothérapie
- groupe « chimiothérapie »: J1 de la 2^{ème} cure de chimiothérapie adjuvante

ÉVALUATION de l'état de la patiente

Évaluation de l'état général selon OMS :		<input type="text"/>
0) activité normale, sans restriction, patient asymptomatique		
1) activité légèrement réduite par des symptômes, permettant un travail à mi-temps		
2) activité réduite, empêchant tout travail, mais ne nécessitant pas un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée		
3) activité très réduite, nécessitant un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée		
4) malade grabataire, incapable de se prendre en charge, confiné au lit ou au fauteuil		
Poids actuel :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg
Hémoglobine : 0) normale 1) anormale 2) hémogramme non fait		<input type="text"/>
		Valeur : <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> g / dl
si 0) ou 1), date de l'examen		_ _ / _ _ / 200 _
Patiente sous EPO : 0) non 1) oui		<input type="text"/>
La patiente reçoit-elle une aide ménagère ? : 0) non 1) oui		<input type="text"/>
Nombre d'heures/ semaine :		<input type="text"/> <input type="text"/> h
La patiente pratique-t-elle une activité physique ? : 0) non 1) oui		<input type="text"/>
Activité(s) :		
Si oui, nombre de fois/ mois :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Temps moyen passé à chaque fois (en minutes) :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :	_ _ / _ _ / 200 _
Mode de transmission :	<input type="text"/>
1) direct 2) par courrier	
Mesure de la fatigue (MFI 20) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de la QdV (EORTC QLQ-C30) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de l'anxiété-état (STAI) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
La patiente a-t-elle eu besoin d'aide pour remplir les questionnaires ? :	<input type="text"/>
0) non 1) oui	
Si oui, pourquoi	
par qui	<input type="text"/>
1) personnel médical 2) membre de la famille 3) personne de l'entourage	

Protocole : FATSEIN	Centre : <input type="text"/>	N° patiente : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	nom / prénom <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/>
---------------------	-------------------------------	--	---

FICHE DE SUIVI 3 : environ 4 mois après la chirurgie

- groupe « sans chimiothérapie »: 4 mois après la chirurgie
- groupe « chimiothérapie »: J1 de la 4^{ème} cure de chimiothérapie adjuvante

ÉVALUATION de l'état de la patiente

Évaluation de l'état général selon OMS :	<input type="text"/>
0) activité normale, sans restriction, patient asymptomatique	
1) activité légèrement réduite par des symptômes, permettant un travail à mi-temps	
2) activité réduite, empêchant tout travail, mais ne nécessitant pas un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée	
3) activité très réduite, nécessitant un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée	
4) malade grabataire, incapable de se prendre en charge, confiné au lit ou au fauteuil	
Poids actuel :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg
Hémoglobine : 0) normale 1) anormale 2) hémogramme non fait	<input type="text"/>
	Valeur : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> g / dl
si 0) ou 1), date de l'examen	<input type="text"/> / <input type="text"/> / 200 <input type="text"/>
Patiente sous EPO : 0) non 1) oui	<input type="text"/>
La patiente reçoit-elle une aide ménagère ? : 0) non 1) oui	<input type="text"/>
Nombre d'heures/ semaine :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> h
La patiente pratique-t-elle une activité physique ? : 0) non 1) oui	<input type="text"/>
Activité(s) :	
Si oui, nombre de fois/ mois :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Temps moyen passé à chaque fois (en minutes) :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :	<input type="text"/> / <input type="text"/> / 200 <input type="text"/>
Mode de transmission :	<input type="text"/>
1) direct 2) par courrier	
Mesure de la fatigue (MFI 20) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de la QdV (EORTC QLQ-C30) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de l'anxiété-état (STAI) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
La patiente a-t-elle eu besoin d'aide pour remplir les questionnaires ? :	<input type="text"/>
0) non 1) oui	
Si oui, pourquoi	
par qui	<input type="text"/>
1) personnel médical 2) membre de la famille 3) personne de l'entourage	

Protocole : FATSEIN	Centre : <input type="text"/>	N° patiente : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	nom / prénom <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/>
---------------------	-------------------------------	--	---

FICHE DE SUIVI 4 : *environ 6 mois après la chirurgie*

- groupe « sans chimiothérapie »: 6 mois après la chirurgie
- groupe « chimiothérapie » : J1 de la 6^{ème} de la chimiothérapie

ÉVALUATION de l'état de la patiente

Évaluation de l'état général selon OMS :		<input type="text"/>
0) activité normale, sans restriction, patient asymptomatique		
1) activité légèrement réduite par des symptômes, permettant un travail à mi-temps		
2) activité réduite, empêchant tout travail, mais ne nécessitant pas un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée		
3) activité très réduite, nécessitant un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée		
4) malade grabataire, incapable de se prendre en charge, confiné au lit ou au fauteuil		
Poids actuel :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg
Hémoglobine :	0) normale 1) anormale 2) hémogramme non fait	<input type="text"/>
		Valeur : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> g / dl
si 0) ou 1), date de l'examen		__ / __ / 200__
Patiente sous EPO :	0) non 1) oui	<input type="text"/>
La patiente reçoit-elle une aide ménagère ? :	0) non 1) oui	<input type="text"/>
Nombre d'heures/ semaine :		<input type="text"/> <input type="text"/> h
La patiente pratique-t-elle une activité physique ? :	0) non 1) oui	<input type="text"/>
Activité(s) :		
Si oui, nombre de fois/ mois :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Temps moyen passé à chaque fois (en minutes) :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :	__ / __ / 200__
Mode de transmission :	<input type="text"/>
1) direct 2) par courrier	
Mesure de la fatigue (MFI 20) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de la QdV (EORTC QLQ-C30) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de l'anxiété-état (STAI) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
La patiente a-t-elle eu besoin d'aide pour remplir les questionnaires ? :	<input type="text"/>
0) non 1) oui	
Si oui, pourquoi	
par qui	<input type="text"/>
1) personnel médical 2) membre de la famille 3) personne de l'entourage	

Protocole : FATSEIN	Centre : <input type="text"/>	N° patiente : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	nom / prénom <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/>
---------------------	-------------------------------	--	---

FICHE DE SUIVI 5 : environ 7 mois après la chirurgie

- groupe « sans chimiothérapie » : 7 mois après la chirurgie
- groupe « chimiothérapie » sans radiothérapie : 7 mois après la chirurgie
- groupe « chimiothérapie » avec radiothérapie : quelques jours avant le début de la radiothérapie

ÉVALUATION de l'état de la patiente

Évaluation de l'état général selon OMS :		<input type="text"/>
0) activité normale, sans restriction, patient asymptomatique		
1) activité légèrement réduite par des symptômes, permettant un travail à mi-temps		
2) activité réduite, empêchant tout travail, mais ne nécessitant pas un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée		
3) activité très réduite, nécessitant un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée		
4) malade grabataire, incapable de se prendre en charge, confiné au lit ou au fauteuil		
Poids actuel :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg
Hémoglobine : 0) normale 1) anormale 2) hémogramme non fait		<input type="text"/>
		Valeur : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> g / dl
si 0) ou 1), date de l'examen		__ / __ / 200__
Patiente sous EPO : 0) non 1) oui		<input type="text"/>
La patiente reçoit-elle une aide ménagère ? :	0) non 1) oui	<input type="text"/>
Nombre d'heures/ semaine :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> h
La patiente pratique-t-elle une activité physique ? :	0) non 1) oui	<input type="text"/>
Activité(s) :		
Si oui, nombre de fois/ mois :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Temps moyen passé à chaque fois (en minutes) :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :	__ / __ / 200__
Mode de transmission :	<input type="text"/>
1) direct 2) par courrier	
Mesure de la fatigue (MFI 20) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de la QdV (EORTC QLQ-C30) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de l'anxiété-état (STAI) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
La patiente a-t-elle eu besoin d'aide pour remplir les questionnaires ? :	<input type="text"/>
0) non 1) oui	
Si oui, pourquoi	
par qui	<input type="text"/>
1) personnel médical 2) membre de la famille 3) personne de l'entourage	

Protocole : FATSEIN	Centre : _ _	N° patiente : _ _ _ _	nom / prénom _ _ _ _ / _ _
---------------------	---------------	--------------------------	---------------------------------

FICHE DE SUIVI 6 : environ 8 mois après la chirurgie

- groupe « sans chimiothérapie » : 8 mois après la chirurgie
- groupe « chimiothérapie » sans radiothérapie : 8 mois après la chirurgie
- groupe « chimiothérapie » avec radiothérapie : dans les derniers jours de la radiothérapie

ÉVALUATION de l'état de la patiente

Évaluation de l'état général selon OMS :	_
0) activité normale, sans restriction, patient asymptomatique	
1) activité légèrement réduite par des symptômes, permettant un travail à mi-temps	
2) activité réduite, empêchant tout travail, mais ne nécessitant pas un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée	
3) activité très réduite, nécessitant un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée	
4) malade grabataire, incapable de se prendre en charge, confiné au lit ou au fauteuil	
Poids actuel :	_ _ _ _ kg
Hémoglobine : 0) normale 1) anormale 2) hémogramme non fait	_
	Valeur : _ _ _ , _ g / dl
si 0) ou 1), date de l'examen	_ _ / _ _ / 200 _
Patiente sous EPO : 0) non 1) oui	_
La patiente reçoit-elle une aide ménagère ? : 0) non 1) oui	_
Nombre d'heures/ semaine :	_ _ h
La patiente pratique-t-elle une activité physique ? : 0) non 1) oui	_
Activité(s) :	
Si oui, nombre de fois/ mois :	_ _ _
Temps moyen passé à chaque fois (en minutes) :	_ _ _

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :	_ _ / _ _ / 200 _
Mode de transmission :	_
1) direct 2) par courrier	
Mesure de la fatigue (MFI 20) :	_
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de la QdV (EORTC QLQ-C30) :	_
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de l'anxiété-état (STAI) :	_
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
La patiente a-t-elle eu besoin d'aide pour remplir les questionnaires ? :	_
0) non 1) oui	
Si oui, pourquoi	
par qui	_
1) personnel médical 2) membre de la famille 3) personne de l'entourage	

Protocole : FATSEIN	Centre : <input type="text"/>	N° patiente : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	nom / prénom <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/>
---------------------	-------------------------------	--	---

FICHE DE SUIVI 7 : environ 12 mois après la chirurgie

- groupe « sans chimiothérapie »: 12 mois après la chirurgie
- groupe « chimiothérapie » 12 mois après la chirurgie

ÉVALUATION de l'état de la patiente

Évaluation de l'état général selon OMS :		<input type="text"/>
0) activité normale, sans restriction, patient asymptomatique		
1) activité légèrement réduite par des symptômes, permettant un travail à mi-temps		
2) activité réduite, empêchant tout travail, mais ne nécessitant pas un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée		
3) activité très réduite, nécessitant un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée		
4) malade grabataire, incapable de se prendre en charge, confiné au lit ou au fauteuil		
Poids actuel :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg
Hémoglobine : 0) normale 1) anormale 2) hémogramme non fait		<input type="text"/>
		Valeur : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> g / dl
si 0) ou 1), date de l'examen		__ / __ / 200 __
Patiente sous EPO : 0) non 1) oui		<input type="text"/>
La patiente reçoit-elle une aide ménagère ? :	0) non 1) oui	<input type="text"/>
Nombre d'heures/ semaine :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> h
La patiente pratique-t-elle une activité physique ? :	0) non 1) oui	<input type="text"/>
Activité(s) :		
Si oui, nombre de fois/ mois :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Temps moyen passé à chaque fois (en minutes) :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :	__ / __ / 200 __
Mode de transmission :	<input type="text"/>
1) direct 2) par courrier	
Mesure de la fatigue (MFI 20) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de la QdV (EORTC QLQ-C30) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de l'anxiété-état (STAI) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
La patiente a-t-elle eu besoin d'aide pour remplir les questionnaires ? :	<input type="text"/>
0) non 1) oui	
Si oui, pourquoi	
par qui	<input type="text"/>
1) personnel médical 2) membre de la famille 3) personne de l'entourage	

Protocole : FATSEIN	Centre : <input type="text"/>	N° patiente : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	nom / prénom <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/>
---------------------	-------------------------------	--	---

FICHE DE SUIVI 8 : environ 18 mois après la chirurgie

- groupe « sans chimiothérapie » : 18 mois après la chirurgie
- groupe « chimiothérapie » : 18 mois après la chirurgie

ÉVALUATION de l'état de la patiente

Évaluation de l'état général selon OMS :		<input type="text"/>
0) activité normale, sans restriction, patient asymptomatique		
1) activité légèrement réduite par des symptômes, permettant un travail à mi-temps		
2) activité réduite, empêchant tout travail, mais ne nécessitant pas un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée		
3) activité très réduite, nécessitant un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée		
4) malade grabataire, incapable de se prendre en charge, confiné au lit ou au fauteuil		
Poids actuel :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg
Hémoglobine : 0) normale 1) anormale 2) hémogramme non fait		<input type="text"/>
	Valeur :	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> g / dl
si 0) ou 1), date de l'examen		__ / __ / 200__
Patiente sous EPO : 0) non 1) oui		<input type="text"/>
La patiente reçoit-elle une aide ménagère ? :	0) non 1) oui	<input type="text"/>
Nombre d'heures/ semaine :		<input type="text"/> <input type="text"/> h
La patiente pratique-t-elle une activité physique ? :	0) non 1) oui	<input type="text"/>
Activité(s) :		
Si oui, nombre de fois/ mois :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Temps moyen passé à chaque fois (en minutes) :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :	__ / __ / 200__
Mode de transmission :	<input type="text"/>
1) direct 2) par courrier	
Mesure de la fatigue (MFI 20) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de la QdV (EORTC QLQ-C30) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de l'anxiété-état (STAI) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
La patiente a-t-elle eu besoin d'aide pour remplir les questionnaires ? :	<input type="text"/>
0) non 1) oui	
Si oui, pourquoi	
par qui	<input type="text"/>
1) personnel médical 2) membre de la famille 3) personne de l'entourage	

Protocole : FATSEIN	Centre : <input type="text"/>	N° patiente : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	nom / prénom <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/>
---------------------	-------------------------------	--	---

FICHE DE SUIVI 9 : environ 24 mois après la chirurgie

- groupe «sans chimiothérapie » : 24 mois après la chirurgie
- groupe « chimiothérapie » : 24 mois après la chirurgie

ÉVALUATION de l'état de la patiente

Évaluation de l'état général selon OMS :		<input type="text"/>
0) activité normale, sans restriction, patient asymptomatique		
1) activité légèrement réduite par des symptômes, permettant un travail à mi-temps		
2) activité réduite, empêchant tout travail, mais ne nécessitant pas un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée		
3) activité très réduite, nécessitant un repos couché ou assis de plus de la moitié de la journée		
4) malade grabataire, incapable de se prendre en charge, confiné au lit ou au fauteuil		
Poids actuel :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg
Hémoglobine : 0) normale 1) anormale 2) hémogramme non fait		<input type="text"/>
		Valeur : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> g / dl
si 0) ou 1), date de l'examen		_ _ / _ _ / 200 _
Patiente sous EPO : 0) non 1) oui		<input type="text"/>
La patiente reçoit-elle une aide ménagère ? :	0) non 1) oui	<input type="text"/>
Nombre d'heures/ semaine :		<input type="text"/> <input type="text"/> h
La patiente pratique-t-elle une activité physique ? :	0) non 1) oui	<input type="text"/>
Activité(s) :		
Si oui, nombre de fois/ mois :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Temps moyen passé à chaque fois (en minutes) :		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :	_ _ / _ _ / 200 _
Mode de transmission :	<input type="text"/>
1) direct 2) par courrier	
Mesure de la fatigue (MFI 20) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de la QdV (EORTC QLQ-C30) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
Mesure de l'anxiété-état (STAI) :	<input type="text"/>
1) oui 2) non remis 3) décès 4) oubli de la patiente 5) incapacité physique 6) autre	
La patiente a-t-elle eu besoin d'aide pour remplir les questionnaires ? :	<input type="text"/>
0) non 1) oui	
Si oui, pourquoi	
par qui	<input type="text"/>
1) personnel médical 2) membre de la famille 3) personne de l'entourage	

Protocole : FATSEIN	Centre : _ _	N° patiente : _ _ _ _	nom / prénom _ _ _ _ / _ _
---------------------	---------------	------------------------	-------------------------------

TRAITEMENTS

CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE _ _ 0) non 1) oui Si oui, Nom du protocole : Principes actifs : Nombre de cures : _ _ _ Date de début : __ / __ / 200 __ Date de fin : __ / __ / 200 __ Distance entre le domicile de la patiente et le lieu de traitement _ _ _ _ km
--

RADIOTHÉRAPIE _ _ 0) non 1) oui Si oui, Type de radiothérapie _ _ 1) 3D 2) 2D 3) IMRT 4) curie Côté traité : _ _ 1) Gauche 2) droite Zone traitée : Nombre de séances : _ _ _ Dose totale : _ _ _ Gy Date de début : __ / __ / 200 __ Date de fin : __ / __ / 200 __ Distance entre le domicile de la patiente et le lieu de traitement _ _ _ _ km

HORMONOTHÉRAPIE _ _ 0) non 1) oui Si oui, type : _ _ 1) Tamoxifène 2) Antiaromatase 3) Agoniste de la LHRH 4) Ovariolyse par radiothérapie 5) Autre Si autre, précisez : Durée : Date de début : __ / __ / 200 __
--

TRAITEMENT PAR HERCEPTIN® (exclusivement patientes du groupe Herceptin®)

Nombre de cures : _ _ _ Date de début : __ / __ / 200 __ Date de fin : __ / __ / 200 __ Distance entre le domicile de la patiente et le lieu de traitement _ _ _ _ km
--

Protocole : FATSEIN	Centre : _	N° patiente : _ _ _	nom / prénom _ _ / _
---------------------	-------------	--------------------------	--------------------------

DONNÉES MÉDICALES COMPLÉMENTAIRES

Reprise chirurgicale	_
0) non 1) oui	
Si oui nombre d'interventions :	_ _ _
<i>Réinterventions :</i>	
Date	_ _ / _ _ / 200 _
Date	_ _ / _ _ / 200 _
Date	_ _ / _ _ / 200 _
Reconstruction ultérieure	_
0) non	
1) oui	
Si oui, date	_ _ / _ _ / 200 _
Traitement de la douleur :	_
0) non	
1) oui mais sans opiacé	
2) oui avec opiacé	
Anti-diarrhéiques :	_
0) non 1) oui	
Anti-émétiques :	_
0) non	
1) oui en prophylaxie	
2) oui en symptomatique	
3) oui les deux	
psychotropes :	_
0) non	
1) oui des anxiolytiques	
2) oui des antidépresseurs	
3) oui les deux	
la patiente a-t-elle pris au cours de son traitement des médicaments non déclaré auprès de son médecin ? (ex : Ginseng)	
0) non 1) oui	_
Si oui, nom du ou des médicament(s) :	
.....	
.....	
....	
La patiente a-t-elle bénéficié au cours de son traitement d'un soutien psychologique ?	
0) non 1) oui	_

Protocole : FATSEIN	Centre : <input type="checkbox"/>	N° patiente : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nom / prénom <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>
---------------------	-----------------------------------	--	---

DONNÉES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES COMPLÉMENTAIRES

La patiente est-elle couverte, pour ses soins de santé, par le régime de la Sécurité

Sociale ?

0) non 1) oui

Si oui, la patiente bénéficie-t-elle de la Couverture Maladie Universelle (CMU) ?

0) non 1) oui

La patiente a-t-elle une mutuelle complémentaire d'assurance-maladie ?

0) non 1) oui

La patiente a-elle cessé ces activités professionnelles pendant son traitement ?

0) non 1) oui

Si oui, date d'arrêt

__ / __ / 200__

Type d'arrêt :

1) Congé maladie ordinaire (moins de 3 mois)

2) Congé longue durée

3) Mise en retraite anticipée pour invalidité

Si non, la patiente a-elle réduit ces activités professionnelles pendant son traitement ?

0) non 1) oui

mi-temps thérapeutique

0) non 1) oui

temps partiel

0) non 1) oui

Date du passage à mi-temps thérapeutique :

__ / __ / 200__

Date de reprise de l'activité professionnelle à temps plein

__ / __ / 200__

Protocole : FATSEIN	Centre : _	N° patiente : _ _ _	nom / prénom _ _ / _
---------------------	-------------	--------------------------	--------------------------

FICHE DE SORTIE D'ÉTUDE

Date de sortie d'étude :

__ / __ / 200__

Motif de sortie d'étude :

|_|_|

- 1) Patiente décédée
- 2) Patiente perdue de vue
- 4) Refus de la patiente de continuer l'étude
- 8) Cancer métastatique
- 16) Cancer du sein non confirmé après la chirurgie
- 32) Fin de l'étude

Date et signature de l'investigateur pour l'ensemble du cahier d'observation :

Résumé

Depuis 2004 les cancers représentent la première cause de mortalité en France. L'appréciation du patient sur le vécu de son traitement et de sa maladie, est maintenant considérée comme un critère de jugement utile en recherche clinique. Pour étudier la Qualité de Vie (QdV) d'un groupe de patients affectés d'une même pathologie ou recevant le même traitement et procéder à des comparaisons, seuls des questionnaires standardisés et une étude bien menée aboutissent à une évaluation statistique permettant une appréciation rigoureuse. Nous avons abordé ces deux points, tout d'abord par un travail méthodologique sur la validation des propriétés psychométriques de deux questionnaires de QdV spécifiques du cancer colorectal (CCR) : le FACT-C et le QLQ-CR38. Les résultats de cette étude multicentrique ont confirmé la validité du FACT-C et ont permis de souligner les limites du QLQ-CR38 pour évaluer la QdV des patients atteints d'un CCR. Puis nous avons réalisé un travail thématique de mise en place d'une étude de cohorte prospective de patientes atteintes d'un cancer du sein invasif (l'étude FATSEIN). Cette étude a pour objectif d'identifier les déterminants de la fatigue associée au cancer avant, pendant et après les traitements adjuvants. Les patientes ont complétés 3 questionnaires (fatigue, QdV et anxiété) à plusieurs reprises. La fatigue est considérée par les patientes comme l'un des effets secondaires des traitements le plus perturbant et son effet sur la QdV est considérable. Il est important de mieux appréhender ce symptôme longtemps négligé. L'ensemble des résultats, leurs implications pour la recherche et la pratique clinique en cancérologie sont discutés.

Mots clés: cancer colorectal ; propriétés psychométriques ; cancer du sein ; fatigue ; qualité de vie ; traitements adjuvants.

Quality of Life and Fatigue in Cancer research: Colorectal cancer and Breast cancer

Abstract

Since 2004, cancer is the leading cause of death in France. Health-related quality of life (HRQoL) is now considered an important endpoint in cancer clinical trials. To study the Quality of Life (QoL) of a group of patients affected by the same disease or receiving the same treatment and to make comparisons, standardized instruments and a well designed study are necessary and end in a statistical evaluation allowing a rigorous appreciation. We tried to approach these two points by a methodological work which consisted to test the psychometric properties of two French colorectal cancer (CRC) specific QoL questionnaires: the QLQ-CR38 and the FACT-C and by a thematic work with the development of a longitudinal study with invasive breast cancer (BC) patients (FATSEIN study). The first study confirmed the value of the FACT-C and suggested some limits of the QLQ-CR38 for patients with CRC. The purpose of the FATSEIN study was to identify factors associated with cancer-related fatigue before, during and after adjuvant treatment for invasive BC. Patients completed 3 questionnaires (fatigue, QoL and anxiety) at several times. Fatigue is considered like a major disturbing side effect. In addition, the impact of fatigue on QoL is considerable. So, it was important to take into account better this symptom which was neglected for a long time. These results, their implication in research and clinical practice are discussed.

Keywords: colorectal cancer; psychometric properties; breast cancer; fatigue; quality of life; adjuvant treatment