



Évaluation des symptômes liés au cancer, leur regroupement et leur trajectoire jusqu'à 18 mois après la chirurgie

Thèse

Claudia Trudel-Fitzgerald

**Doctorat en psychologie – Profil recherche et intervention
Philosophiae Doctor (Ph.D.)**

Québec, Canada

© Claudia Trudel-Fitzgerald, 2013

RÉSUMÉ

Cette thèse doctorale s'intéresse à l'évolution des symptômes liés au cancer localisé, à leur regroupement et leurs interrelations. Lors de la période péri-opératoire ainsi que 2, 6, 10, 14 et 18 mois plus tard, 828 patients ont complété plusieurs questionnaires. Le premier objectif de cette thèse consiste à examiner l'évolution de cinq symptômes fréquents, soit l'anxiété, la dépression, l'insomnie, la fatigue et la douleur, et ce, selon les types de cancer et les traitements reçus. Les résultats indiquent que la sévérité des symptômes varie de façon importante pendant la trajectoire de soins oncologiques, et ce, particulièrement sur le plan des symptômes d'anxiété, qui diminuent de façon considérable dans les premiers mois suivant la chirurgie. Les résultats suggèrent également que le protocole de traitements adjuvants influencerait davantage l'évolution des symptômes que le type de cancer. Le deuxième objectif vise l'identification de profils de patients ayant des niveaux de symptômes similaires et leur association avec des caractéristiques médicales (type de cancer, traitements) et de certaines conséquences possibles (faible qualité de vie, altération du fonctionnement). Les analyses révèlent que le profil « Faible niveau de symptômes » est le plus fréquent dans l'échantillon, présente les meilleurs scores de qualité de vie et de fonctionnement, et est souvent retrouvé chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate et les patients traités par chirurgie seulement. Les profils présentant des niveaux élevés de symptômes psychologiques sont liés à un moins bon fonctionnement, alors qu'un profil composé de nausées et vomissements prédominants est le moins commun. Le troisième objectif a pour but d'explorer les relations temporelles entre les symptômes et de déterminer si certains symptômes prédisent de façon significative le niveau de sévérité ultérieur d'autres symptômes, à l'aide d'analyses par équations structurelles. Le modèle final montre que le meilleur prédicteur de la sévérité d'un symptôme est son niveau au temps de mesure précédent. Par ailleurs, la fatigue et l'anxiété sont des prédicteurs importants des niveaux subséquents de dépression, d'insomnie et de douleur durant la trajectoire de soins oncologiques. Dans l'ensemble, les résultats obtenus permettent de mieux comprendre l'évolution et l'interaction entre les symptômes liés au cancer.

TABLES DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iii
TABLES DES MATIÈRES	v
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	ix
REMERCIEMENTS	xi
AVANT-PROPOS	xiii
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
Cancer	1
Nature et prévalence	1
Traitements oncologiques	1
Symptômes associés	4
Anxiété et dépression	4
Insomnie	9
Fatigue	11
Douleur	14
Résumé	17
Regroupement de symptômes	17
Définition	18
Étiologie commune	18
Approches conceptuelles	19
Études sur les clusters	20
Résumé	27
Implications théoriques et cliniques	27
Relations temporelles	28
Relations concomitantes	28
Conséquences potentielles de l'anxiété et la dépression	29
Conséquences potentielles de l'insomnie, de la fatigue et de la douleur	30
Implications théoriques et cliniques	31
Limites méthodologiques	32
Résumé et rationnel de la thèse	34
Objectifs	35
Hypothèses	36
ARTICLE 1 : ÉVOLUTION LONGITUDINALE DES SYMPTÔMES ASSOCIÉS AU CANCER	37
Evolution of Cancer-Related Symptoms Over an 18-month Period	39
Abstract	40
Introduction	41
Method	42
Participants	42
Procedure	43
Measures	44
Statistical Analyses	45
Results	46
Demographic and Medical Characteristics	46
General Evolution of Symptoms	46
Evolution of Symptoms by Cancer Sites	47

Evolution of Symptoms by Adjuvant Treatments	47
Discussion	48
Disclosures	51
References	53
ARTICLE 2 : CHANGEMENTS LONGITUDINAUX DES PROFILS SYMPTOMATOLOGIQUES DE PATIENTS	73
Longitudinal Changes in Clusters of Cancer Patients Over an 18-month Period	75
Abstract	76
Method	79
Participants	79
Procedure	80
Measures	81
Statistical analyses	83
Results	84
Demographic and Medical Characteristics	84
Clusters of Patients	84
Associations with Cancer Sites and Treatment Regimens	85
Relationships with Functioning and Quality of Life	86
Discussion	86
Disclosures and Acknowledgments	90
References	92
ARTICLE 3 : RELATIONS TEMPORELLES ENTRE LES SYMPTÔMES ET RÔLES PRÉDICTEURS DE CEUX-CI	115
Which Symptoms Come First? Exploration of Temporal Relationships Between Cancer- Related Symptoms Over an 18-month Period	117
Abstract	118
Introduction	119
Method	120
Participants	120
Procedure	121
Measures	122
Statistical Analyses	123
Results	124
Demographic and Medical Characteristics	124
Temporal Relationships From T1 to T6 (Model 1)	124
Generalization of the Stable Temporal Relationships (Model 2)	125
Discussion	126
Disclosures	130
References	131
CONCLUSION GÉNÉRALE	145
Objectif 1: Examiner l'évolution des symptômes d'anxiété, de dépression, d'insomnie, de fatigue et de douleur	146
Hypothèses	146
Évolution générale	146
Évolution spécifique des symptômes selon le type de cancer	148
Évolution spécifique des symptômes selon le protocole de traitements adjuvants reçus	150

Objectif 2: Identifier la présence et l'évolution de différents profils (clusters) de patients présentant des niveaux de symptômes similaires et évaluer leur relation avec divers corrélats.....	151
Hypothèses	151
Profils de patients.....	151
Association avec les types de cancer et les protocoles de traitement.....	152
Association avec le fonctionnement et la qualité de vie	153
Objectif 3: Explorer les relations temporelles entre l'anxiété, la dépression, l'insomnie, la fatigue et la douleur.....	154
Hypothèses	154
Stabilité des relations temporelles.....	154
Rôle de l'anxiété.....	155
Rôle de la fatigue.....	155
Modèle théorique préliminaire.....	157
Forces et limites de la thèse	158
Forces	158
Limites.....	159
Avenues de recherche futures	160
Implications cliniques	163
L'anxiété et son impact sur l'insomnie	163
Rôle prédictif de la fatigue dans la trajectoire de soins.....	165
Impact quotidien des profils avec des symptômes psychologiques élevés	166
Conclusion	167
BIBLIOGRAPHIE.....	169
ANNEXES	187
Annexe A : Approches conceptuelles des clusters de symptômes	189
Annexe B : Approbations éthiques de L'Hôtel-Dieu de Québec.....	191
Annexe C : Approbations éthiques de l'Hôpital du St-Sacrement	195
Annexe D : Devis de l'étude.....	199
Annexe E : Formulaire de consentement pour L'Hôtel-Dieu de Québec	201
Annexe F : Formulaire de consentement pour l'Hôpital du St-Sacrement.....	205
Annexe G : <i>Échelle hospitalière d'anxiété et de dépression</i>	209
Annexe H : <i>Index de sévérité de l'insomnie</i>	213
Annexe I : <i>Inventaire multidimensionnel de la fatigue</i>	215
Annexe J : <i>Questionnaire des symptômes physiques</i>	217
Annexe K : Questionnaire sur la qualité de vie de l' <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>	219
Annexe L : <i>Questionnaire sociodémographique et médical</i>	223
Annexe M : Modèle théorique préliminaire des relations temporelles entre les cinq symptômes	231

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

ARTICLE 1

Table 1. Characteristics of participants at baseline (N = 828).....	59
Table 2. Mean scores, standard errors (SE) and time effects obtained for each symptom.....	63
Table 3. Mean scores (M) obtained for each symptom at each time assessment by cancer site.....	64
Table 4. Mean scores (M) obtained for each symptom at each time assessment by adjuvant treatments.....	66
Figure 1. Evolution of anxiety scores by cancer site.	69
Figure 2. Evolution of insomnia, fatigue and pain scores by treatment regimens.	71

ARTICLE 2

Table 1. Characteristics of participants at baseline (N = 828).....	98
Figure 1. The seven clusters of patients at T1 (baseline).....	101
Figure 2. The eight clusters of patients at T2 (2 months).	102
Figure 3. The five clusters of patients at T3 (6 months).	103
Figure 4. The seven clusters of patients at T4 (10 months).	104
Figure 5. The six clusters of patients at T5 (14 months).	105
Figure 6. The seven clusters of patients at T6 (18 months).	106

Appendix.....	107
Table 2. Proportion of each cancer site across clusters obtained at the six time assessments.....	108
Table 3. Proportion of each treatment regimen across clusters obtained at the six time assessments.....	110
Table 4. Mean scores of altered functioning and quality of life for each cluster obtained across the study.....	112

ARTICLE 3

Table 1. Characteristics of participants at baseline (N = 828).....	139
Table 2. Mean coefficients of significant parameters obtained with Model #1, between variables at T and T + 1 (subsequent time point).....	141
Table 3. Comparison of fit indices for the final (Model #1) and generalized (Model #2) temporal models.....	142
Figure 1. Significant parameters obtained from T1 to T6 in the final model (Model #1).	143

ANNEXES

Figure 1. Approches conceptuelles des clusters de symptômes en recherche.	190
Figure 2. Devis prospectif et longitudinal de l'étude en six temps de mesure.	200
Figure 3. Modèle théorique préliminaire des relations temporelles entre l'anxiété, la dépression, l'insomnie, la fatigue et la douleur chez les patients atteints d'un cancer non métastatique.....	232

REMERCIEMENTS

Le plus grand défi de ma thèse aura été, indéniablement, la synthèse des multiples résultats. Le défi en fut presque aussi grand pour les remerciements, car plusieurs personnes méritent une sincère reconnaissance pour leur fidèle accompagnement durant ce doctorat.

D'abord, un profond merci à ma directrice de thèse Dre Josée Savard. Durant les huit dernières années, j'ai énormément appris et bénéficié de ta rigueur scientifique, ton sens critique, ta disponibilité et ton encadrement. Du recrutement de participants à la rédaction d'articles, en passant par la psychothérapie en oncologie, merci de m'avoir enseigné à faire de la recherche clinique. Ces nombreuses opportunités offertes ont fait de moi une chercheuse clinicienne accomplie et me serviront, sans doute, très longtemps.

Un énorme merci également aux membres de mon comité de thèse qui m'ont épaulée et renforcée durant la réalisation de ce projet. Je remercie Dre Tamarha Pierce de m'avoir mise au défi avec des questions statistiques/méthodologiques fort pertinentes et au Dr Martin Provencher de m'avoir constamment ramenée aux portées cliniques, essentielles à notre travail, de tous ces nombreux résultats lors de mes séminaires. De plus, merci aux Drs Marie-Claude Blais et Guillaume Foldes-Busque, membres du jury de ma soutenance, pour vos commentaires cliniques et empiriques, pertinemment réfléchis, sur mes travaux.

Un franc merci aux participants de l'étude qui ont répondu à ces multiples questions durant une période soutenue de 18 mois. Essentielle à la recherche est votre générosité, particulièrement pendant ce moment critique de votre vie. Des remerciements reviennent par ailleurs au personnel du Centre de recherche de L'Hôtel-Dieu de Québec, et notamment à l'ancien directeur Dr Luc Bélanger, qui a cru en la pertinence de la recherche clinique en oncologie et soutenu nos travaux scientifiques. Merci aussi aux Instituts de Recherche en Santé du Canada, pour leur soutien financier qui a fait office de salaire pendant mon doctorat et qui m'a permis de participer à divers congrès et de réaliser un stage à l'étranger.

D'autres mentors importants ont contribué à ma formation en recherche. Merci au Dr George Tarabulsy d'avoir encouragé les premiers balbutiements de ma passion lors de *Recherche Dirigée* au baccalauréat. Un sincère remerciement aux Drs Laura Kubzansky et Julia Boehm de *Harvard School of Public Health* pour l'approfondissement de mes connaissances en psychologie de la santé et le développement de mes aptitudes statistiques lors de mon stage en épidémiologie psychosociale des maladies cardiovasculaires.

Un sincère remerciement aux membres du GREPO. Aux anciennes, Dres Séverine, Lucie, Marie-Hélène, Aude et Valérie, vous avez été des modèles inspirants à mes yeux de petite étudiante du baccalauréat qui arrivait au labo en 2005 et sachez que vous l'êtes encore à ce jour! Le partage de vos expériences et les réponses à mes nombreuses questions ont été très appréciés. Merci aux "petits" et aux "grands" actuels, qui entretiennent la passion pour la psycho-oncologie dans cette belle équipe. En particulier, à mes collègues et amies Caroline et Sophie, votre présence dans cette grande aventure a permis d'adoucir les moments les plus difficiles et de festoyer les plus grands bonheurs! Ce fut un plaisir d'aller en congrès - ainsi que de prolonger les séjours et partager les fous rires - avec vous!

D'autres figures ont été importantes lors de mon passage en psychologie. Merci à Julie de m'avoir engagée au GREPO et de m'avoir fait confiance dans l'attribution des tâches. Depuis, je suis fort heureuse que ton statut de "boss" ait été remplacé par celui d'une amie précieuse! Les mots me manquent pour exprimer la gratitude que j'ai envers Hans, notre dynamique statisticien. Merci pour ton temps, tes explications (et ré-explications) des analyses avec une saveur clinique, mais aussi pour toutes nos conversations et réflexions hors-statistiques. Merci aux comparses du doctorat: Julie M, Julie R, Emmanuelle, Caroline, Emylie et Gabrielle. Heureuse d'avoir partagé avec vous les hauts et les bas uniques à cette formation universitaire et longue vie à notre amitié!

Finalement, un merci indéniable aux proches qui n'évoluent pas dans ce merveilleux univers, mais qui m'ont gardée dans la vraie vie! Ce doctorat vous a probablement semblé interminable (et peut-être parfois nébuleux), mais vos encouragements ont été constants et je vous en suis profondément reconnaissante. Marie-Christine, Alexandra, Marie-Laurence, Eve, Mélanie, Paule-Anne et Mélissa, merci d'avoir contribué au maintien de ma vie sociale malgré les obligations professionnelles! Anthony, Gregory et Félix, merci de m'avoir aussi convaincue et encouragée à cheminer dans ce domaine académique, chacun à votre façon. Papa, merci de m'avoir transmis ta discipline, ta minutie, ton sens de l'organisation et ta persévérance. Maman, merci de m'avoir insufflé ta passion, ton enthousiasme et ta curiosité pour l'être humain. Ensemble, vous deux avez créé un heureux mélange qui m'a incitée à me dépasser et à m'accomplir avec ferveur, rendant ce doctorat non seulement une étape académique nécessaire à la pratique de ma profession de psychologue, mais avant tout, un réel plaisir en soi. *Namaste!*

AVANT-PROPOS

Claudia Trudel-Fitzgerald, auteure principale, a réalisé la conception du projet de thèse. Elle a participé étroitement aux analyses statistiques des Objectifs 1 et 2, et a réalisé entièrement les analyses de l'Objectif 3. Ces tâches ont été effectuées sous la supervision de Josée Savard, Ph.D., directrice de recherche, qui a collaboré à la conception du projet et à l'interprétation des résultats, a révisé les différentes versions manuscrites et a approuvé toutes les corrections apportées en cours de rédaction. Les données utilisées dans le cadre de cette thèse proviennent d'une étude longitudinale plus large, élaborée et réalisée par Josée Savard, Ph.D., entre 2005 et 2009, portant sur l'épidémiologie des difficultés de sommeil dans le contexte du cancer. Hans Ivers, Ph.D., biostatisticien, a collaboré étroitement à la conception des devis d'analyses, à la réalisation des analyses statistiques des Objectifs 1 et 2 et révisé les sections Analyses statistiques et Résultats des trois articles.

L'Article 1, rapportant les résultats associés à l'Objectif 1, a été soumis au *Journal of Pain and Symptom Management* en février 2012 et a été accepté à cette revue en juin 2012¹. L'Article 2 découlant des résultats liés à l'Objectif 2 a été soumis à la revue *Health Psychology* en juillet 2012. Un avis d'acceptation nous a été transmis en mai 2013 suite à la révision effectuée dans les mois précédents². L'Article 3 a, quant à lui, été accepté pour publication dans la revue *Annals of Behavioral Medicine* en novembre 2012, suite à sa soumission en août 2012³.

Les résultats de la présente thèse ont été présentés dans plusieurs congrès dans les dernières années. Plus précisément, les résultats découlant de l'Objectif 1 et des sous-analyses associées ont été exposés à l'*International Psycho-Oncology Society 12th World Congress of Psycho-Oncology* (Québec, Canada; Mai 2010), au *World Congress of Behavioral and Cognitive Therapies* (Boston, MA, États-Unis; Juin 2010), à l'*International Congress of Behavioral Medicine* (Washington, DC, États-Unis; Août 2010), à la *Journée*

¹ Trudel-Fitzgerald, C., Savard, J., & Ivers, H. (2013). Evolution of Cancer-Related Symptoms Over an 18-month Period. *Journal of Pain and Symptom Management*, 45(6), 1007-1018.

² Trudel-Fitzgerald, C., Savard, J., & Ivers, H. (2013). *Longitudinal Changes in Clusters of Cancer Patients Over an 18-month Period*. *Health Psychology*

³ Trudel-Fitzgerald, C., Savard, J., & Ivers, H. (2013). Which Symptoms Come First? Exploration of Temporal Relationships Between Cancer-Related Symptoms Over an 18-month Period. *Annals of Behavioral Medicine*, 45(3), 329-337.

Scientifique des étudiants, Centre de Recherche de L'Hôtel-Dieu de Québec (Québec, Canada; Août 2010), au *congrès annuel de la Société Québécoise pour la Recherche en Psychologie* (Sherbrooke, Canada; Mars 2012) et au *Annual Conference of the Canadian Association of Psychosocial Oncology* (Vancouver, Canada; Avril 2012).

Les résultats associés à l'Objectif 2 ont, quant à eux, été présentés à l'*Annual Conference of the Canadian Association of Psychosocial Oncology* (Toronto, Canada; Mai 2011), au *Canadian Association of Cognitive and Behavioural Therapies* (Toronto, Canada; Mai 2011), à la *Journée de la recherche en Neurosciences et Santé mentale de l'Université Laval* (Québec, Canada; Novembre 2011), à la *Journée Scientifique de l'École de psychologie, Université Laval* (Québec, Canada; Mars 2012) et à l'*Annual Conference of the Canadian Association of Psychosocial Oncology* (Vancouver, Canada; Avril 2012).

Finalement, les résultats liés à l'Objectif 3 et des sous-analyses associées ont été présentés à la *Journée Scientifique de l'École de psychologie, Université Laval* (Québec, Canada; Mars 2012), à la *Journée Scientifique des étudiants, Centre de Recherche de L'Hôtel-Dieu de Québec* (Québec, Canada; Août 2012) et au *Congrès annuel de la Société Canadienne de Psychologie* (Québec, Canada; Juin 2013).

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Cancer

Nature et prévalence

Le cancer est causé par une prolifération anarchique des cellules, qui forment une masse appelée tumeur maligne. Les cellules cancéreuses peuvent se répandre du site primaire de la tumeur pour atteindre certains organes vitaux, les os ou d'autres sites distants du corps humain. Les cellules qui se propagent ainsi se nomment métastases et représentent le principal facteur contribuant à la mortalité liée au cancer (Evans, Connor Gorber, Spence, & Will, 2005a). Au Canada, environ 186 400 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués en 2012 et 75 700 individus sont décédés de cette maladie durant la même année (Institut national du cancer du Canada, 2012). De façon quotidienne, plus de 500 Canadiens se voient diagnostiquer un cancer alors que 200 en meurent. Les recensions nationales indiquent que le nombre de nouveaux cas de cancer et de décès causés par cette maladie ne fait qu'augmenter depuis 1979 (Institut national du cancer du Canada, 2012). Chez les femmes, la majorité des types diagnostiqués sont le cancer du sein (25,6%), du poumon (13,9%) et colorectal (11,6%). Chez les hommes, le cancer de la prostate (27,2%), du poumon (13,6%) et colorectal (13,3%) sont les plus fréquemment diagnostiqués (Institut national du cancer du Canada, 2012).

Traitements oncologiques

Un système de stadification basé sur la taille de la tumeur, l'étendue de l'envahissement ganglionnaire et la présence de métastases à distance permet de classer la plupart des cancers. Les options thérapeutiques sont d'ailleurs en partie basées sur le stade. En ce sens, un traitement dit *local* est généralement envisagé pour les cancers débutants (c.-à-d., *in situ*, stade I), un traitement dit *locorégional* pour les cancers plus avancés (c.-à-d., stades II et III) et un traitement de type *palliatif* (c.-à-d., prolongeant la durée de survie en traitant les symptômes liés au cancer mais sans visée curative) pour les cancers avec métastases ou avancés (c.-à-d., stade IV). Outre le stade, le type de cancer, certains marqueurs biochimiques ainsi que l'âge et l'état de santé général du patient sont évidemment à considérer lors de la décision quant au(x) traitement(s) oncologique(s) choisi(s) (Evans, et al., 2005a). La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie sont les

traitements anticancéreux les plus souvent offerts, suivis de l'hormonothérapie. En fonction des cas, ces traitements peuvent être offerts seuls ou en combinaison.

La chirurgie est le traitement oncologique présentant le plus haut taux de réussite, ce qui justifie pourquoi il est si souvent privilégié. Une ablation complète de la tumeur et de quelques tissus environnants peut être réalisée dans le cas de tumeurs localisées de petite taille et dont l'accès est facile. Toutefois, la résection totale de l'organe où se situe la tumeur peut s'avérer nécessaire, notamment lorsque le cancer est plus avancé (Honea, Brant, & Beck, 2007). Pour sa part, la radiothérapie vise à cibler la tumeur maligne de façon spécifique à l'aide de rayonnements intenses, dans le but de minimiser les dommages aux cellules saines environnantes. Cette option thérapeutique est souvent utilisée comme traitement adjuvant à la chirurgie, afin de réduire la probabilité d'une récurrence locale. Elle peut également être administrée en complément à des traitements de chimiothérapie ou d'hormonothérapie. La radiothérapie est habituellement offerte cinq jours par semaine pendant environ cinq semaines (Evans, et al., 2005a; Greenberg, 1998).

La chimiothérapie consiste en une multitude de médicaments qui arrêtent la croissance des cellules cancéreuses ou les détruisent. Puisque ces médicaments sont injectés par voie orale ou intraveineuse et se diffusent dans pratiquement tout le corps, l'effet de la chimiothérapie est systémique (c.-à-d., général), comparativement à la radiothérapie et à la chirurgie, qui ont un effet local. Toutefois, à l'instar de la radiothérapie, la chimiothérapie peut être offerte comme traitement adjuvant à la chirurgie afin de supprimer un résidu de cellules cancéreuses ou de diminuer le taux de récurrence. Ce traitement anticancéreux est administré à des intervalles de trois ou quatre semaines (qu'on appelle « cycles ») sur une période approximative de six mois (Evans, et al., 2005a; Honea, et al., 2007; Knobf, Pasacreta, Valentine, & McCorkle, 1998). L'hormonothérapie est envisagée lorsque le cancer est dit *hormonodépendant*, ce qui signifie que les cellules cancéreuses dépendent des hormones pour proliférer, comme dans le cas de la majorité des cancers du sein et de la prostate. Pour empêcher la production d'hormones, il est possible de procéder à une résection des organes reproducteurs (ex., testicules ou ovaires) ou d'offrir une hormonothérapie pharmacologique (Evans, et al., 2005a; Honea, et al., 2007; Knobf, et al., 1998).

À la suite de ces traitements, le taux de survie varie selon le type de cancer. Par exemple, tous stades confondus, les hommes atteints d'un cancer de la prostate ont 96% de chances d'être en vie cinq ans suivant le diagnostic et les femmes atteintes d'un cancer du sein, 88%. Le pourcentage de survie relative à cinq ans est de 63% pour le cancer colorectal et de 16% pour le cancer du poumon (Ellison & Wilkins, 2010). La survie varie aussi en fonction des stades de cancer, les cancers peu avancés ayant une meilleure probabilité de survie relative à cinq ans que ceux de stades avancés (Ellison & Wilkins, 2010).

Grâce aux méthodes de dépistage et de diagnostic qui sont de plus en plus précises et performantes, ainsi qu'à l'efficacité accrue des traitements anticancéreux, la plupart des patients atteints d'un cancer non métastatique survivent plusieurs années après un diagnostic de cancer. Par conséquent, plusieurs patients doivent non seulement vivre avec les symptômes liés au diagnostic du cancer et à ses traitements, mais aussi tenter de s'adapter aux répercussions à moyen et à long terme une fois le processus thérapeutique terminé (Institut national du cancer du Canada, 2012). Les traitements oncologiques, bien qu'efficaces, ne sont pas sans conséquences négatives pour les survivants. En effet, même après le processus thérapeutique, des effets physiques et psychologiques peuvent être rencontrés. Les patients sont notamment susceptibles de vivre des symptômes dépressifs et anxieux, de l'insomnie, de la fatigue et de la douleur autant pendant les soins oncologiques que plusieurs mois, voire plusieurs années, après ceux-ci (Evans, et al., 2005a; Institut national du cancer du Canada, 2012; National Institutes of Health, 2002).

Plusieurs auteurs se sont intéressés à évaluer précisément la prévalence et l'évolution de ces symptômes physiques et psychologiques chez les patients durant la trajectoire de soins liés au cancer et au-delà de cette période. En général, les études qui seront présentées dans la prochaine section sont celles ayant une majorité de patients atteints d'un cancer non métastatique (c.-à-d., stade peu avancé) dans leur échantillon, puisque cette sous-population est celle visée par la présente thèse. De plus, la plupart des études sélectionnées ont utilisé un devis de recherche prospectif (c.-à-d., au moins deux temps de mesure), ont généralement évalué au moins deux des cinq principaux symptômes d'intérêt de cette thèse (c.-à-d., dépression, anxiété, insomnie, fatigue, douleur) et ont présenté des résultats en taux de prévalence et/ou en scores moyens selon les outils utilisés.

Symptômes associés

Anxiété et dépression

Définition

Il est bien reconnu que la détresse psychologique est une conséquence fréquente du cancer. De multiples études ont été réalisées dans le but d'évaluer la prévalence des symptômes dépressifs et anxieux chez les patients atteints de cancer. Une humeur dépressive, une perte d'intérêt envers les activités plaisantes, un sentiment de culpabilité ainsi que des difficultés de concentration font partie des symptômes retrouvés chez les patients souffrant d'un trouble dépressif. Les troubles anxieux, quant à eux, réfèrent notamment à des inquiétudes, de l'agitation, de l'irritabilité, ainsi que de la tension musculaire (American Psychiatric Association, 1994). Pour ces deux types de difficultés psychologiques, il est possible de présenter quelques symptômes de façon ponctuelle et d'intensité variable. Or, lorsqu'un individu rapporte plusieurs de ces symptômes de façon persistante, et une altération du fonctionnement ou une souffrance marquée concomitante, un trouble tel que défini dans le DSM-IV est probablement présent (American Psychiatric Association, 1994).

Études longitudinales

Bien que les études évaluant la présence de dépression et d'anxiété en oncologie ont surtout été réalisées à partir de devis de recherche transversaux, plusieurs auteurs se sont intéressés plus récemment à l'évolution de ces symptômes psychologiques au cours de la trajectoire du cancer. Globalement, les études longitudinales portant sur l'évolution de la détresse psychologique indiquent des résultats incohérents. Certaines de ces recherches montrent une augmentation des symptômes dépressifs (Butt et al., 2008; Byar, Berger, Bakken, & Cetak, 2006; A. M. Chen et al., 2008; Dunn et al., 2011; Hyphantis, Paika, Almyroudi, Kampltsas, & Pavlidis, 2011; Noal et al., 2011; P. Stone, Richards, A'Hern, & Hardy, 2001; Yan & Sellick, 2004). Par exemple, en utilisant la sous-échelle de dépression de l'*Échelle hospitalière d'anxiété et de dépression* (ÉHAD-D; Zigmond & Snaith, 1983) auprès de 141 patients atteints de cancer de types variés, Butt et al. (2008) ont trouvé que les symptômes dépressifs augmentaient entre le temps 1 (score moyen de 5,0; jusqu'à 12 semaines avant le début des traitements oncologiques autres que la chirurgie) et le temps 2 (score moyen de 5,7; un mois plus tard), puis que ces symptômes dépressifs se stabilisaient

au temps 3 (score moyen de 5,9; deux mois plus tard). Dans une autre étude, 40 patients atteints d'un cancer oto-rhino-laryngologique (ORL) et exempts d'antécédents de troubles psychiatriques passés ont complété l'ÉHAD-D dans le mois précédant la radiothérapie (temps 1), lors du dernier jour de radiothérapie (temps 2) ainsi que deux à trois semaines après avoir terminé les traitements de radiothérapie (temps 3; A. M. Chen, et al., 2008). Les résultats ont indiqué que les symptômes dépressifs augmentaient pendant la radiothérapie de 58,0% au temps 1 à 75,0% au temps 2, et qu'ils affectaient 70,0% des patients au temps 3, une fois les traitements terminés. Les mêmes auteurs ont aussi utilisé le *Beck Depression Inventory* (BDI; Beck, Steer, & Brown, 1996) et ont obtenu une évolution des taux de symptômes dépressifs similaire à celle obtenue avec l'ÉHAD-D, soit de 45,0%, 60,0% et 48,0% pour les trois temps de mesure respectifs.

Au contraire, d'autres études ont obtenu une diminution des symptômes dépressifs (Burgess et al., 2005; Byar, et al., 2006; Carlson, Waller, Groff, Giese-Davis, & Bultz, 2011; S. C. Chen, Liao, & Chang, 2011; Dunn, et al., 2011; Hammerlid, Mercke, Sullivan, & Westin, 1997; Hulbert-Williams, Neal, Morrison, Hood, & Wilkinson, 2011; Kangas, Henry, & Bryant, 2005; Nordin, Berglund, Glimelius, & Sjoden, 2001; Schou, Ekeberg, Ruland, Sandvik, & Karesen, 2004; Vahdaninia, Omidvari, & Montazeri, 2010; Visser & Smets, 1998). Par exemple, des auteurs ont administré l'ÉHAD-D à des femmes en attente de confirmation pour un diagnostic de cancer du sein (pré-diagnostic; T1), puis 3 mois (T2) et 18 mois (T3) plus tard chez celles ayant reçu un diagnostic positif (Vahdaninia, et al., 2010). Les 99 femmes ayant complété les trois temps de mesure ont obtenu des scores moyens de 6,0, 5,7 et 5,4, respectivement, à cette sous-échelle de symptômes dépressifs. Une autre étude, regroupant 72 patients atteints d'un cancer ORL, visait à évaluer les symptômes dépressifs un mois après la chirurgie et un mois après la fin des traitements de radiothérapie à l'aide de l'ÉHAD-D (S. C. Chen, et al., 2011). Des scores moyens de 6,3 et 4,3 ont été retrouvés, indiquant une diminution significative entre ces deux temps de mesure.

Finalement, les résultats d'autres recherches indiquent plutôt une stabilité des symptômes dépressifs dans le temps (Butt, et al., 2008; Byar, et al., 2006; de Graeff et al., 2000; Frojd, Larsson, Lampic, & von Essen, 2007; Geinitz et al., 2001; Noal, et al., 2011; Nordin, et al., 2001; Visser & Smets, 1998). Par exemple, 59 patients atteints de différents

types de cancer ont complété l'ÉHAD-D 3, 6, 10 et 15 mois après la chirurgie oncologique (Frojd, et al., 2007). Les scores moyens obtenus pour chacun des temps de mesure (c.-à-d., 4,1, 4,6, 5,0 et 4,5) semblent indiquer une stabilité des symptômes dépressifs. D'autres auteurs ont administré l'ÉHAD-D à 41 femmes atteintes d'un cancer du sein à trois moments différents: avant le début de leurs traitements de radiothérapie (temps 1), à la cinquième semaine des traitements (temps 2) et deux mois après la fin des traitements (temps 3; Geinitz, et al., 2001). Les analyses statistiques n'ont pas indiqué de différence significative entre les scores moyens obtenus à chacun des temps de mesure (c.-à-d., 2,8, 3,1 et 2,2). Or, il semble tout de même que le niveau moyen de symptômes dépressifs soit légèrement plus faible après la radiothérapie (temps 3) que pendant celle-ci (temps 1 et 2).

Concernant les symptômes anxieux, plusieurs recherches indiquent une diminution dans le temps (Burgess, et al., 2005; Carlson, et al., 2011; S. C. Chen, et al., 2011; Geinitz, et al., 2001; Hammerlid, et al., 1997; Hulbert-Williams, et al., 2011; Kangas, et al., 2005; Nordin, et al., 2001; Schou, et al., 2004; Vahdaninia, et al., 2010). Par exemple, 505 patients atteints de cancer de types variés ont complété les items évaluant l'anxiété du questionnaire *The Psychological Screen for Cancer* (PSSCAN-C; Linden et al., 2009) lors du recrutement en clinique externe, puis 3, 6 et 12 mois plus tard (Carlson, et al., 2011). Les auteurs rapportent une diminution significative du niveau d'anxiété dans le temps ($p < .001$). Dans une autre étude, la sous-échelle d'anxiété de l'*Échelle hospitalière d'anxiété et de dépression* (ÉHAD-A) a été administrée auprès de 123 femmes atteintes d'un cancer du sein au moment du diagnostic, ainsi que 3 et 6 mois plus tard (Hulbert-Williams, et al., 2011). Les auteurs ont rapporté des scores moyens de 6,6, 5,8 et 5,3 pour chacun des temps de mesure, notant une différence significative entre le niveau d'anxiété rapporté au diagnostic et six mois plus tard.

En revanche, diverses recherches recensées indiquent plutôt une stabilité relative des symptômes anxieux dans le temps (Butt, et al., 2008; Byar, et al., 2006; A. M. Chen, et al., 2008; Frojd, et al., 2007; Noal, et al., 2011; P. Stone, et al., 2001; Yan & Sellick, 2004). Entre autres, une étude réalisée auprès de 69 patients atteints d'un cancer de la prostate ou du sein a obtenu un score moyen à l'ÉHAD-A de 5,0 avant le début des traitements de radiothérapie (temps 1) et aussi de 5,0 une fois les traitements terminés (temps 2; P. Stone, et al., 2001). Dans le cadre d'une autre étude (Yan & Sellick, 2004), 146 patients atteints

d'un cancer colorectal ont complété le questionnaire *Spielberger State Anxiety Inventory* (SAI; Cattell & Scheier, 1961) dans les six mois suivant le diagnostic (temps 1) et six mois après le temps 1 (temps 2). Les scores obtenus pour chacun des temps de mesure, soit 39,0 et 38,6 respectivement, indiquent effectivement une stabilité des symptômes anxieux.

Il est difficile d'expliquer pourquoi ces études, qui utilisent souvent le même questionnaire (ÉHAD), obtiennent différentes trajectoires longitudinales de dépression et d'anxiété. Une raison possible concerne les différents temps de mesure utilisés à travers les études. Il semble que les études ayant conclu à une diminution des symptômes dépressifs et anxieux dans le temps ont évalué les patients sur une plus longue période que celles concluant à une augmentation ou une stabilité de la dépression ou de l'anxiété. Ces constatations pourraient donc laisser croire que, globalement, le niveau de dépression augmente et le niveau d'anxiété demeure stable pendant les traitements oncologiques, mais que ces symptômes finissent par diminuer une fois les traitements terminés. Cependant, des études longitudinales additionnelles couvrant à la fois la période où les traitements anticancéreux sont administrés et les mois qui suivent sont nécessaires afin de mieux comprendre la trajectoire des symptômes dépressifs et anxieux chez les patients atteints de cancer. Il faut aussi mentionner que les baisses ou hausses rapportées dans le temps sont souvent de faible magnitude et pourraient même être interprétées comme étant plutôt des résultats stables dans le temps, tout dépendamment de la puissance statistique disponible pour détecter des différences significatives.

Un autre facteur ayant pu influencer les résultats est le type de cancer. L'étude de Nordin et ses collègues (2001), menée auprès de patients ayant divers types de cancer, montre que les patientes atteintes d'un cancer du sein vivent significativement plus de symptômes anxieux au diagnostic que les patients atteints d'un cancer colorectal ou de la prostate. Toutefois, cette différence disparaît lorsque les symptômes sont évalués six mois plus tard. Dans cette étude, aucune différence significative entre les types de cancer n'est notable pour les symptômes dépressifs. D'autres auteurs ont rapporté que le type de cancer n'était pas un prédicteur significatif des symptômes anxieux et dépressifs évalués à trois et six mois après le diagnostic (Hulbert-Williams, et al., 2011). Toutefois, la petite taille de leur échantillon (N = 123) a possiblement limité la puissance statistique et la capacité de trouver des différences significatives entre les groupes. Une recension des écrits,

majoritairement basée sur des études transversales, a pour sa part indiqué que les patients atteints d'un cancer ORL, du pancréas, du sein et du poumon sont plus susceptibles d'être dépressifs que ceux atteints des autres types de cancer (Massie, 2004). Les taux de dépression assez élevés obtenus avec le SCID (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*; First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 1996), dans l'étude de Kangas et al. (2005), suggèrent que les patients atteints d'un cancer du poumon et ORL sont plus susceptibles de vivre de la détresse psychologique.

Pour ce qui est de l'influence possible des traitements oncologiques, des résultats ont indiqué que le type de traitement reçu a seulement un impact sur le niveau d'anxiété ressentie (A. M. Chen, et al., 2008; Schou, et al., 2004), alors que d'autres réfutent le lien entre le type de traitement reçu et la détresse psychologique (Burgess, et al., 2005; Butt, et al., 2008). Des auteurs ont constaté que les patients traités par chimiothérapie vivaient plus de détresse psychologique que ceux traités par radiothérapie (Manzanera, Lafay, Pepet, & Senon, 2003). Un résultat similaire a également été retrouvé dans une récente revue de littérature ciblant les femmes atteintes d'un cancer du sein (Lim, Devi, & Ang, 2011), dans laquelle celles traitées par chimiothérapie présentaient un niveau d'anxiété plus élevé que leurs comparses recevant un autre traitement oncologique. Par contre, d'autres auteurs ont observé que les patients traités par chirurgie pour un cancer ORL vivaient plus de détresse psychologique que ceux traités par chimiothérapie ou radiothérapie (Hammerlid, et al., 1997).

En somme, malgré plusieurs incohérences, il semble que le niveau de dépression augmente et que le niveau d'anxiété demeure stable pendant les traitements oncologiques, mais que ces symptômes finissent par diminuer une fois les traitements terminés. Toutefois, les taux de prévalence ont été obtenus à partir d'outils d'évaluation, de temps de mesure et sous des protocoles de traitements oncologiques différents. Il s'avère donc nécessaire d'étudier l'évolution des symptômes dépressifs et anxieux auprès d'un large échantillon de patients qui compléteront les mêmes questionnaires et sur une plus longue période de temps, afin de pouvoir effectuer des comparaisons de l'évolution des symptômes selon les différents types de cancer ainsi que les traitements oncologiques reçus.

Insomnie

Définition

L'insomnie compte également parmi les problèmes les plus fréquemment rapportés par les personnes atteintes de cancer (O'Donnell, 2004; J. Savard & Morin, 2001; Yue & Dimsdale, 2010). L'insomnie peut référer à des difficultés à s'endormir lors du coucher, à rester endormi pendant la nuit ou à se réveiller trop tôt le matin sans retrouver sommeil. Elle peut également se manifester sous forme de plaintes d'un sommeil non réparateur et peut être accompagnée d'une altération du fonctionnement (ex., fatigue, perturbations de l'humeur, performance diminuée) ou d'une détresse marquée (Morin, 1993). Bien que l'insomnie puisse survenir de façon indépendante (insomnie primaire), elle peut également se développer au cours d'un autre trouble du sommeil (ex., apnée) ou d'un trouble psychopathologique (ex., dépression, anxiété) ou être liée aux effets physiques d'une substance (ex., caféine) ou d'une affection médicale (ex., cancer). Ces situations réfèrent alors à de l'insomnie comorbide.

Études longitudinales

Dans les dernières années, de plus en plus d'auteurs ont inclus une mesure de la qualité du sommeil dans les recherches longitudinales menées chez les patients atteints de cancer. Certaines de ces études semblent indiquer une stabilité de la qualité du sommeil dans le temps (Ahlberg, Ekman, & Gaston-Johansson, 2005; Forsberg & Cedermark, 1996; Frojd, et al., 2007; Hammerlid, et al., 1997; Hartl et al., 2010; Hickok, Morrow, Roscoe, Mustian, & Okunieff, 2005; Hofso, Rustoen, Cooper, Bjordal, & Miaskowski, 2012; Liu et al., 2012; Marchand et al., 2010; Palesh et al., 2010; Van Onselen, Cooper et al., 2012; Yan & Sellick, 2004). Ainsi, 188 femmes atteintes d'un cancer du sein ont complété le *Memorial Symptom Assessment Scale* (MSAS; Portenoy et al., 1994) avant le début des traitements de radiothérapie, ainsi que un, deux, trois et six mois plus tard (Hofso, et al., 2012). Suite aux régressions logistiques multiniveaux effectuées, aucun changement significatif dans le temps dans la sévérité des symptômes d'insomnie n'a été retrouvé (rapport de cote = 0,94; valeur du *p* non disponible). Une autre étude, regroupant 55 patients atteints d'un cancer de la prostate, a évalué le sommeil à l'aide du questionnaire *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30; Aaronson et al., 1993) avant l'initiation des

traitements de radiothérapie, ainsi que 2, 6 et 18 mois après la fin de ces traitements (Marchand, et al., 2010). Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les scores moyens obtenus, qui étaient de 19,0, 24,0, 19,0 et 23,0, respectivement.

En revanche, quelques études ayant évalué la détresse associée aux difficultés de sommeil, entre autres en utilisant le *Symptom Distress Scale* (SDS; McCorkle & Young, 1983), ont constaté une diminution de la détresse dans le temps (Byar, et al., 2006; Cooley, Short, & Moriarty, 2003; Kenefick, 2006; Knapp et al., 2012). Chez 57 femmes atteintes d'un cancer du sein, les difficultés de sommeil étaient un des quatre symptômes les plus fréquemment rapportés dans les jours suivant la chirurgie oncologique (temps 1) ainsi que trois et six mois plus tard (temps 2 et 3; Kenefick, 2006). Toutefois, les résultats montrent que les taux d'insomnie diminuaient de façon significative entre le temps 1 (57,9%), le temps 2 (44,6%) et le temps 3 (38,2%). Chez 117 patients atteints d'un cancer du poumon, l'insomnie était un des symptômes occasionnant le plus de détresse aux trois temps de mesure, soit moins de 100 jours après le diagnostic (temps 1) ainsi que trois et six mois après le premier temps de mesure (temps 2 et 3; Cooley, et al., 2003). Plus précisément, 49,0% en rapportaient au temps 1, 31,0% au temps 2 et la prévalence diminuait encore au temps 3 (taux non disponible).

Différents auteurs ont conclu que les variables médicales, telles le type de cancer et les traitements oncologiques reçus, n'étaient pas associées à des différences dans la qualité du sommeil (Colagiuri et al., 2011; Cooley, et al., 2003; Forsberg & Cedermark, 1996; Kenefick, 2006; Knapp, et al., 2012). Or, comme les échantillons de ces études étaient relativement petits (N variant de 57 à 117), il est possible qu'un manque de puissance statistique ait empêché de détecter des différences dans la qualité du sommeil en fonction de diverses variables médicales. En effet, une étude de plus grande envergure réalisée auprès de 823 patients traités par chimiothérapie a révélé des différences significatives entre les types de cancer (Palesh, et al., 2010). Plus spécifiquement, les participants ayant un cancer du poumon présentaient un taux de prévalence plus élevé d'insomnie alors que ceux ayant un cancer ORL ont obtenu le taux le plus faible. Les femmes atteintes d'un cancer du sein, quant à elles, rapportaient davantage de plaintes par rapport à la qualité de leur sommeil.

En résumé, les évaluations longitudinales de la qualité du sommeil dans le contexte du cancer présentent des résultats incohérents. Toutefois, il semble que les difficultés de sommeil soient stables pendant les traitements oncologiques, mais qu'elles diminuent à plus long terme. Or, il importe de souligner que différents outils d'évaluation ont été utilisés lors de ces recherches et à des temps de mesure différents, ce qui limite la comparaison des résultats obtenus entre les différentes études. Par ailleurs, aucune de ces études n'a utilisé un outil de mesure spécifique de difficultés de sommeil. Elles utilisaient plutôt des questionnaires de symptômes ou de qualité de vie généraux incluant très peu d'items sur les difficultés de sommeil. Finalement, le nombre d'études réalisées à ce jour avec un échantillon de taille substantielle demeure trop faible pour pouvoir conclure à la présence ou l'absence de différences selon les caractéristiques médicales, lorsque l'évolution de l'insomnie est examinée.

Fatigue

Définition

Parmi les différentes difficultés associées au cancer, plusieurs auteurs affirment que la fatigue est le symptôme le plus fréquemment rapporté (Breitbart & Alici, 2010; Flechtner & Bottomley, 2003; Hofman, Ryan, Figueroa-Moseley, Jean-Pierre, & Morrow, 2007; Oh & Seo, 2012). Ce symptôme se définit comme étant subjectif et multidimensionnel, avec des manifestations physiques (ex., manque d'énergie), cognitives (ex., difficultés de concentration) et affectives (ex., diminution de la motivation; Berger & Mitchell, 2008; Flechtner & Bottomley, 2003; Olson, 2007; Servaes, Verhagen, & Bleijenberg, 2002). La fatigue peut également affecter le processus thérapeutique, dans l'optique où elle peut diminuer l'adhérence des patients aux traitements oncologiques (Hofman, et al., 2007; Wagner & Cella, 2004). Plusieurs études ont montré que la fatigue liée au cancer s'avère plus prévalente que celle retrouvée dans la population en général (Flechtner & Bottomley, 2003; Prue, Rankin, Allen, Gracey, & Cramp, 2006; Servaes, et al., 2002; P. C. Stone & Minton, 2008).

Études longitudinales

Plusieurs études ont évalué l'évolution de la fatigue chez des patients atteints de cancer. Dans les études ayant évalué plus d'un symptôme, la fatigue apparaît souvent comme celui le plus rapporté par les patients atteints de cancer (ex., Butt, et al., 2008;

Frojd, et al., 2007). Lors de la radiothérapie, la fatigue semble augmenter graduellement avec les traitements, atteindre un maximum à la fin de ceux-ci, puis diminuer dans les semaines qui suivent (Ahlberg, et al., 2005; Barker, Routledge, Farnell, Swindell, & Davidson, 2009; de Graeff, et al., 2000; Dhruva et al., 2010; Geinitz et al., 2010; Geinitz, et al., 2001; Hammerlid, et al., 1997; Hickok, et al., 2005; Noal, et al., 2011; Prue, Allen, Gracey, Rankin, & Cramp, 2010; Schmidt et al., 2012; Schwartz et al., 2000; P. Stone, et al., 2001; Visser & Smets, 1998). En ce sens, une étude a été réalisée auprès de 1129 patients atteints de différents types de cancer, ayant complété un questionnaire maison sur différents symptômes (*Symptom Inventory*) une fois par semaine, pendant les cinq semaines de radiothérapie (Hickok, et al., 2005). Les résultats indiquent que 68,0% des patients ressentait de la fatigue au premier temps de mesure et que ce taux augmentait significativement (taux et scores moyens non disponibles; $p < .001$) jusqu'à la dernière semaine des traitements. Dans une autre étude, les réponses obtenues au *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI; Smets, Garssen, Bonke, & De Haes, 1995) de 60 femmes atteintes d'un cancer de l'utérus localisé ont montré que la fatigue générale augmentait au cours de la radiothérapie: avant la radiothérapie (temps 1; score moyen de 10,4); trois semaines après le début des traitements (temps 2; score moyen de 12,7); post-radiothérapie: (temps 3; score moyen de 13,1; Ahlberg, et al., 2005). Les scores obtenus aux différentes sous-échelles de ce questionnaire ont aussi indiqué une augmentation de la fatigue dans le temps. De plus, d'autres données de cette même étude, récoltées à l'aide de la sous-échelle fatigue de l'EORTC QLQ-C30, indiquent que ce symptôme augmentait entre le temps 1 (score moyen de 30,0) et le temps 2 (score moyen de 41,2), pour demeurer stable jusqu'au temps 3 (score moyen de 44,6). Une étude classique menée auprès de 250 patients atteints de cancer de types variés avait également trouvé des résultats similaires avec le MFI (Visser & Smets, 1998). Plus précisément, le niveau de fatigue générale a augmenté entre les deux semaines précédant (score moyen de 11,0) et les deux semaines suivant les traitements de radiothérapie (score moyen de 11,7), mais ce symptôme a diminué dans les neuf mois suivant la fin de la radiothérapie (score moyen de 10,2).

Peu d'études longitudinales ont spécifiquement examiné l'évolution de la fatigue à travers les cycles de chimiothérapie. Les résultats disponibles indiquent que la chimiothérapie fait varier la prévalence de la fatigue à travers les cycles. Schwartz et al.

(2000) ont comparé les résultats de trois études longitudinales portant sur l'évolution de la fatigue auprès de patients atteints de différents types de cancer qui étaient traités par chimiothérapie. Les résultats indiquent globalement que la fatigue, mesurée par le *Profil of Mood States* (POMS; McNair, Lorr, & Droppleman, 1971), est plus élevée dans les premiers jours suivant la fin d'un cycle, mais diminuent ensuite dans les jours qui suivent et ce, jusqu'au prochain cycle. Les auteurs rapportent tout de même un effet cumulatif de la fatigue à travers les cycles de chimiothérapie, c'est-à-dire que malgré la diminution du symptôme dans les jours précédant un nouveau cycle, le niveau de fatigue vécu au début d'un nouveau cycle est toujours plus élevé que celui rapporté au niveau de base. Des résultats similaires ont été obtenus plus récemment, avec le *Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form* (Stein, Jacobsen, Blanchard, & Thors, 2004) auprès de femmes atteintes d'un cancer du sein ou gynécologique (Liu, et al., 2012; Prue, et al., 2010).

Ces résultats suggèrent donc différentes trajectoires temporelles de fatigue en fonction des types de traitements oncologiques reçus. En termes de sévérité de symptômes, Cooley et al. (2003) ont constaté que les patients traités par radiothérapie ressentent significativement plus de fatigue que ceux traités par chirurgie, chimiothérapie ou une combinaison de ces traitements. Par contre, une étude plus récente suggère que, comparativement aux patients traités par radiothérapie, ce sont ceux recevant de la chimiothérapie qui présenteraient un niveau de fatigue plus élevé (Schmidt, et al., 2012). Bien que cette différence puisse être expliquée par les questionnaires utilisés, les résultats de la première étude étant basés sur un questionnaire général de détresse (c.-à-d., *The Symptom Distress Scale*), alors que ceux de la deuxième étude, sur un questionnaire spécifique à la fatigue (c.-à-d., *The Fatigue Assessment Questionnaire*), des recherches longitudinales supplémentaires sont nécessaires afin d'élucider cette question.

Concernant une influence possible du type de cancer, des recensions de la littérature indiquent une absence de relation entre ce facteur et le niveau de fatigue ressenti (Prue, et al., 2006; Servaes, et al., 2002). Compte tenu que ces recensions comprennent plusieurs études transversales, il est possible de penser que la fatigue ne soit pas toujours associée à ces variables médicales lorsqu'elle est évaluée à un moment précis dans le temps, mais que des trajectoires de fatigue différentes se présentent tout de même lorsque le symptôme est

évalué selon une perspective longitudinale. À cet effet, la plupart des études longitudinales disponibles ont été réalisées auprès d'un échantillon homogène en terme de type de cancer, particulièrement le cancer du sein, ce qui ne permet pas d'effectuer de telles comparaisons (De Vries, Van der Steeg, & Roukema, 2009; Dhruva, et al., 2010; Liu, et al., 2012; Miaskowski et al., 2008; Noal, et al., 2011; Prue, et al., 2010; Schmidt, et al., 2012). Une exception est l'étude de Hickok (2005), où les cancers du poumon, gastro-intestinal et ORL étaient associés aux niveaux les plus élevés de fatigue. Par ailleurs, la majorité des études incluses dans les recensions possède des échantillons hétérogènes mais de petite taille (N < 150 patients), ce qui implique que la puissance statistique n'était peut-être pas suffisante pour constater des différences des niveaux de fatigue selon ces variables médicales.

En somme, les études longitudinales montrent des trajectoires différentes de fatigue selon les différents traitements oncologiques reçus, alors que les comparaisons selon le type de cancer demeurent sous-étudiées. Plus précisément, les auteurs ont noté une augmentation de la fatigue dans les premiers jours suivant la fin d'un cycle de chimiothérapie, puis la diminution jusqu'au cycle suivant sans jamais retourner au niveau de base. Ils ont aussi constaté l'augmentation graduelle de la fatigue pendant les traitements de radiothérapie et une diminution de celle-ci suivant la fin des traitements. Toutefois, très peu d'études ont investigué à ce jour le niveau de fatigue vécu jusqu'à ce que tous les traitements oncologiques soient terminés (Servaes, et al., 2002). Par ailleurs, il demeure nécessaire de répliquer les résultats des études antérieures auprès d'un large échantillon de patients tous évalués aux mêmes temps de mesure, afin de pouvoir comparer l'évolution de la fatigue selon les différents types de cancer et les divers traitements oncologiques.

Douleur

Définition

La douleur est un phénomène multidimensionnel impliquant, entre autres, des facteurs physiques (ex., localisation, fréquence, sévérité), psychologiques (ex., symptômes dépressifs ou anxieux liés à la douleur), cognitifs (ex., signification de la douleur, croyances par rapport à la gestion de celle-ci) et sociaux (ex., âge, genre, soutien social ; Breitbart, Park, & Katz, 2010; Edrington, Miaskowski, Dodd, Wong, & Padilla, 2007; Zaza & Baine, 2002). La recension des écrits de Breitbart, Park et Katz (2010) souligne que la douleur associée au cancer est souvent sous-diagnostiquée et que des symptômes douloureux mal

gérés sont un facteur de risque majeur pour les idéations suicidaires et les passages à l'acte chez les patients atteints de cancer.

Études longitudinales

Certaines études ont adopté un devis de recherche longitudinal pour investiguer l'évolution de la douleur chez les patients atteints de cancer. Tel que souligné dans la recension des écrits de Burton et al. (2007), la plupart des études montrent une augmentation de la douleur pendant les traitements oncologiques (Ahlberg, et al., 2005; Barker, et al., 2009; Hammerlid, et al., 1997; Hickok, et al., 2005; P. Stone, et al., 2001) et une diminution de la douleur après ceux-ci (Byar, et al., 2006; Cooley, et al., 2003; Hammerlid, et al., 1997; Kenefick, 2006; Klee & Machin, 2001; Knapp, et al., 2012; Yan & Sellick, 2004). Dans l'étude de Hickok et al. (2005), une augmentation de la douleur a été constatée pendant les traitements de radiothérapie chez 1129 patients atteints de différents types de cancer, mesurée avec un inventaire maison de symptômes (*Symptom Inventory*) administré une fois par semaine. Plus précisément, 43,0% des patients rapportaient de la douleur lors du premier temps de mesure, et ce taux a significativement augmenté pendant les cinq semaines de radiothérapie (taux et scores moyens non disponibles; $p < .001$). Avec un questionnaire différent, soit l'EORTC QLQ-C30 (sous-échelle de la douleur), une augmentation de la douleur pendant la radiothérapie a aussi été constatée chez 60 femmes atteintes d'un cancer de l'utérus localisé (Ahlberg, et al., 2005). Les résultats obtenus indiquent que la douleur augmentait significativement entre les jours précédant le début de la radiothérapie (temps 1; score moyen de 12,5) et après trois semaines de traitement (temps 2; score moyen de 22,0). Par la suite, cette douleur était stable jusqu'au temps 3, qui avait lieu une fois les traitements terminés (score moyen de 19,2). Dans une étude plus récente, 82 hommes atteints d'un cancer de la prostate ont complété le *Memorial Symptom Assessment Scale* (MSAS; Portenoy, et al., 1994) avant, pendant et après les traitements de radiothérapie, pour un total de 11 temps de mesure (Knapp, et al., 2012). À l'aide de régressions logistiques multiniveaux, une diminution significative globale des symptômes de douleur a été observée dans le temps (rapport de cote = 0,96; $p = .001$). Par contre, un examen visuel de leurs résultats dans un diagramme de points suggère une certaine variabilité dans le niveau de symptômes, dont une augmentation dans les quatre premières semaines de radiothérapie.

En revanche, quelques recherches indiquent une stabilité de la douleur à plus long terme (Butt, et al., 2008; Carlson, et al., 2011; de Graeff, et al., 2000; Forsberg & Cedermark, 1996; Frojd, et al., 2007; Hofso, et al., 2012; Marchand, et al., 2010). Parmi celles-ci, une étude regroupant 153 patients atteints d'un cancer ORL visait à évaluer la douleur avant la chirurgie ou le début des traitements de radiothérapie (temps 1) ainsi que 6 mois (temps 2) et 12 mois plus tard (temps 3; de Graeff, et al., 2000). À l'aide de la sous-échelle de douleur de l'EORTC QLQ-C30, des scores moyens de 18,4, 19,5 et 13,1 ont été obtenus, respectivement. Bien que les auteurs aient conclu à une absence de différence significative, il semble que la douleur diminue tout de même de façon importante entre le temps 2 et le temps 3. Une autre recherche, utilisant le même questionnaire auprès de 59 patients atteints de divers types de cancer, a indiqué des scores moyens de 20,0, 23,0, 27,0 et 21,0 lorsque la douleur était évaluée 3, 6, 10 et 15 mois après la chirurgie (Frojd, et al., 2007). Malgré une diminution notable du score moyen entre 10 et 15 mois, les analyses statistiques n'indiquent pas de différence significative.

Plusieurs des études concluant à une stabilité de la douleur (ex., Butt, et al., 2008; de Graeff, et al., 2000; Forsberg & Cedermark, 1996; Frojd, et al., 2007) portaient sur des échantillons dont une proportion considérable (c.-à-d., de 30,0% à 78,0%) était constituée de patients avec un cancer avancé ou métastatique, qui vivent une réalité bien différente de celle des patients atteints d'un cancer non avancé. Les patients atteints d'un cancer avancé sont de fait plus à risque de vivre de la douleur (Burton, Fanciullo, Beasley, & Fisch, 2007; Edrington, et al., 2007; Green et al., 2010; Potter & Higginson, 2004).

Quant à l'effet possible du type de cancer, des taux de prévalence de douleur plus élevés ont été observés chez les patients atteints d'un cancer ORL, alors que les plus faibles, chez ceux ayant un cancer uro-génital, dans une recension de la littérature incluant 11 études (van den Beuken-van Everdingen et al., 2007). Toutefois, les analyses effectuées par ces auteurs révèlent que ces différences ne seraient pas statistiquement significatives. La recension des écrits de Potter et Higginson (2004) révèle, quant à elle, que la douleur est plus fréquente chez les patients atteints d'un cancer du poumon, ORL et uro-génital. Ces auteurs soulignent néanmoins que les résultats des études recensées ont été influencés par les différents outils et temps de mesure utilisés. De plus, il doit être mentionné que ces deux recensions étaient basées en majorité sur des études transversales.

En résumé, les études empiriques indiquent que, chez les patients atteints d'un cancer non avancé, la douleur augmente pendant les traitements adjuvants, mais qu'elle diminue dans les jours suivants la fin de ceux-ci. L'influence de variables oncologiques (c.-à-d., types de cancer, traitements reçus) demeure à être établie et devrait être étudiée auprès de larges échantillons de patients, chez qui les mêmes temps de mesure seront utilisés.

Résumé

Malgré des résultats contradictoires, il semble que les cinq symptômes d'intérêt dans cette thèse ne soient pas stables durant la trajectoire de soins. Plus spécifiquement, les niveaux d'anxiété, de dépression, d'insomnie, de fatigue et de douleur auraient tendance à augmenter avec l'administration des traitements adjuvants, puis à diminuer par la suite. Les rares études longitudinales ayant une puissance statistique suffisante pour évaluer les différences entre les types de cancer suggèrent que certains cancers, comme celui du poumon, du sein et ORL, seraient associés à des niveaux de sévérité de symptômes plus élevés.

Regroupement de symptômes

Il est bien reconnu que les symptômes vécus par les patients atteints de cancer se présentent rarement de façon isolée. Par exemple, plusieurs recensions des écrits révèlent des associations fortes entre les symptômes dépressifs et anxieux, la douleur, la fatigue et les difficultés de sommeil (Barsevick, 2007; L. F. Brown & Kroenke, 2009; Donovan & Jacobsen, 2007; Edrington, et al., 2007; Fiorentino & Ancoli-Israel, 2007; Hofman, et al., 2007; National Institutes of Health, 2002; Oh & Seo, 2012; Prue, et al., 2006; Servaes, et al., 2002; P. C. Stone & Minton, 2008; Theobald, 2004; Zaza & Baine, 2002). Par ailleurs, d'autres symptômes physiques plus spécifiques à chacun des types de cancer et à leur traitement peuvent se manifester (Gift, 2007), tels des symptômes ménopausiques chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, ainsi que des nausées et vomissements chez les patients traités par chimiothérapie. La recherche visant à vérifier l'existence de regroupements de symptômes, communément appelé en anglais *clusters*⁴, est toutefois plutôt récente en oncologie (Barsevick, Whitmer, Nail, Beck, & Dudley, 2006; H. J. Kim,

⁴ Bien que leur sémantique diffère quelque peu, les termes « clusters » et « profils » seront utilisés de façon interchangeable dans ce texte.

McGuire, Tulman, & Barsevick, 2005; Kirkova, Aktas, Walsh, & Davis, 2011; Miaskowski, Aouizerat, Dodd, & Cooper, 2007; Xiao, 2010). De ce fait, la définition de ce concept ainsi que les outils d'évaluation, les devis de recherche et les analyses statistiques à privilégier dans ces études sont encore à un stade embryonnaire.

Définition

Selon Dodd, Miaskowski et Paul (2001), un cluster correspond à trois symptômes coexistants ou plus, qui sont reliés mais dont l'étiologie n'est pas nécessairement la même. Kim et al. (2005) ont, quant à eux, défini un cluster de la manière suivante:

Un cluster de symptômes consiste en deux symptômes ou plus qui sont liés et qui se manifestent ensemble. Les clusters sont composés de groupes de symptômes qui sont stables, relativement indépendants des autres clusters et qui peuvent être caractérisés par différentes dimensions spécifiques des symptômes. Les associations entre les symptômes d'un même cluster doivent être plus fortes que les liens avec les symptômes d'autres clusters. Les symptômes d'un même cluster peuvent ou non partager une étiologie commune (traduction libre; p. 278).

La différence entre ces deux définitions, notamment quant au nombre de symptômes nécessaires pour former un cluster, manifeste du manque de consensus général à ce sujet dans la littérature existante (Barsevick, et al., 2006; Dodd, Miaskowski, & Lee, 2004; H. J. Kim, et al., 2005; Kirkova, et al., 2011). Plusieurs auteurs ont également souligné que les définitions ne spécifiaient pas de quelle façon les symptômes devaient être reliés (Fan, Filipczak, & Chow, 2007; Miaskowski, 2006; Miaskowski, Dodd, & Lee, 2004; Xiao, 2010), par exemple selon un impact similaire sur le fonctionnement de l'individu. De plus, la force de la relation entre les symptômes nécessaire pour former un cluster n'a pas encore été spécifiée (Dodd, et al., 2001; H. J. Kim, et al., 2005).

Étiologie commune

Dans l'optique de mieux comprendre pourquoi différents symptômes associés entre eux surviennent simultanément, plusieurs auteurs se sont intéressés aux mécanismes communs que pouvaient partager les symptômes d'un même cluster. Une des hypothèses la plus fréquemment émise est que les clusters de symptômes pourraient notamment être causés par un mécanisme biologique commun (Cleeland et al., 2000; H. J. Kim, Barsevick,

Fang, & Miaskowski, 2012; H. J. Kim, et al., 2005; Miaskowski, 2006; Miaskowski, et al., 2007). L'hypothèse provient entre autres de recherches effectuées en laboratoire avec des animaux, qui ont révélé que différentes manifestations physiques (ex., fièvre, douleur) et comportementales (ex., somnolence, altérations cognitives, diminution des interactions sociales et de l'activité sexuelle, baisse d'appétit) surviennent chez les animaux malades ou qui ont subi une injection de cytokines. L'ensemble de ces symptômes est connu sous l'appellation anglophone *sickness behavior* et présente des similarités avec certains clusters de symptômes identifiés chez les patients atteints de cancer (H. J. Kim, Barsevick, Fang, et al., 2012; Miaskowski & Aouizerat, 2007). Compte tenu que les traitements anticancéreux stimulent la production de cytokines et que, par le fait même, cette toxicité engendre souvent des manifestations similaires au *sickness behavior*, il est donc possible de penser qu'un mécanisme biologique commun impliquant les cytokines soit à l'origine de divers clusters en oncologie (Cleeland et al., 2003; H. J. Kim, Barsevick, Fang, et al., 2012; Miaskowski & Aouizerat, 2007). Or, d'autres clusters sont aussi retrouvés chez les patients atteints de cancer, ce qui laisse croire que des mécanismes étiologiques supplémentaires pourraient être impliqués. Par exemple, Kim et al. (2005) ont suggéré qu'une étiologie psychologique pourrait aussi expliquer certains clusters de symptômes, mais il semble qu'aucune recherche ne se soit encore intéressée à celle-ci. Plus récemment, une revue de la littérature a suggéré que certains neurotransmetteurs, dont la monoamine, ainsi que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) pourraient également jouer un rôle dans l'étiologie des clusters (H. J. Kim, Barsevick, Fang, et al., 2012), ce qui demeure à vérifier à l'aide d'études empiriques.

Approches conceptuelles

Deux approches conceptuelles semblent émerger des quelques études réalisées sur les clusters de symptômes en oncologie (voir Figure 1 en Annexe A; Barsevick, 2007; Kirkova & Walsh, 2007; Miaskowski & Aouizerat, 2007; Miaskowski, et al., 2007; Xiao, 2010). La première réfère à l'identification même de clusters de symptômes (section A de la figure). Après que les patients aient complété un inventaire de symptômes, des analyses sont réalisées afin de déterminer empiriquement (*de novo*) quels symptômes se regroupent et forment un cluster. Cette méthode se limite toutefois à une association statistique entre les symptômes. De plus, un symptôme donné est souvent présenté comme étant présent ou

absent d'un cluster. Ainsi, un symptôme ne se retrouve généralement que dans un seul cluster. La deuxième approche, quant à elle, se base sur un regroupement de symptômes préalablement défini, déterminé selon les symptômes les plus prévalents dans la littérature (section B de la figure). Cette approche vise plutôt à identifier différents profils (clusters) de patients, selon par exemple le niveau de sévérité des symptômes sélectionnés. Cette méthode apparaît plus près de la réalité clinique, en permettant à un symptôme d'être inclus dans plus d'un cluster à la fois (ex., deux patients peuvent vivre de la fatigue, mais avoir des symptômes concomitants différents). Elle permet également de cibler les patients avec un profil montrant un niveau plus élevé de symptômes et étant les plus à risque d'un fonctionnement altéré. Toutefois, il est possible que d'autres associations significatives existent en dehors du cluster pré-déterminé, ce qui constitue la principale limite de cette approche. Il semble que la majorité des études ait utilisé la première approche jusqu'à présent (Barsevick, 2007; Kirkova & Walsh, 2007; Miaskowski, et al., 2007; Xiao, 2010).

Études sur les clusters

Identification de clusters

Tel que mentionné précédemment, plusieurs auteurs ont constaté des associations entre différents symptômes liés au cancer. Cependant, un nombre insuffisant de recherches a réellement examiné la présence de clusters à l'aide de méthodes statistiques appropriées (Fan, et al., 2007), telles les analyses factorielles et les analyses de cluster. Parmi ces études, celles ayant utilisé l'approche conceptuelle *de novo* (voir Figure 1A, Annexe A) obtiennent régulièrement un cluster de type gastro-intestinal, qui inclut des symptômes de nausée et de vomissement. À ce cluster s'ajoute souvent un ou deux autres clusters, dépendamment des études. Outre le cluster gastro-intestinal, un cluster plus général est souvent retrouvé (ex., symptômes de fatigue, de douleur, difficultés cognitives) et/ou un cluster plus émotionnel (ex., symptômes dépressifs et anxieux).

Quelques études transversales ont évalué la présence de clusters de symptômes associés au cancer à l'aide du *MC Anderson Symptom Inventory* (MCASI; Cleeland, et al., 2000) chez des patients atteints de cancer de types et de stades variés, recevant différents traitements oncologiques (échantillon variant de 206 à 527 participants; Cleeland, et al., 2000; Okuyama et al., 2003; X. S. Wang et al., 2006; X. S. Wang et al., 2004). Une recherche (Cleeland, et al., 2000) a utilisé des analyses de cluster alors que les trois autres

(Okuyama, et al., 2003; X. S. Wang, et al., 2006; X. S. Wang, et al., 2004) ont utilisé des analyses factorielles. Malgré cette différence, toutes ont obtenu les mêmes résultats, soit la présence de deux clusters: un cluster général (douleur, fatigue, difficultés de sommeil, détresse émotionnelle, souffle court, somnolence, bouche sèche, tristesse, difficultés de mémoire, engourdissements ou picotements) et un cluster gastro-intestinal (nausées, vomissements).

Une autre étude utilisant le même questionnaire (le MCASI) et menée auprès de 226 patients de cancer de types variés a toutefois obtenu des clusters différents (Ivanova et al., 2005). Plus précisément, les auteurs ont obtenu, à l'aide d'analyses factorielles, un cluster général (douleur, fatigue, difficultés de sommeil, somnolence, perte d'appétit), un cluster lié aux traitements oncologiques (nausées, vomissements, souffle court, engourdissements, difficultés de mémoire, bouche sèche) et un cluster affectif (détresse émotionnelle, tristesse). Dans une autre étude, 151 patients ont aussi complété le MCASI (M. L. Chen & Tseng, 2006). À la suite d'analyses factorielles, trois clusters similaires ont été obtenus: un cluster général (douleur, fatigue, difficultés de sommeil, somnolence, perte d'appétit), un cluster lié aux traitements oncologiques (nausées, vomissements) et un cluster affectif (détresse émotionnelle, tristesse). Une étude récente, réalisée auprès de 138 femmes atteintes d'un cancer du sein ayant complété plusieurs questionnaires de symptômes, a également révélé la présence de trois clusters suite à des analyses factorielles (Evangelista & Santos, 2012): un cluster appelé psychoémotionnel (dépression, confusion, colère, tension, fatigue et symptômes liés au sein), un cluster physique (douleur, dyspnée, symptômes liés au bras et insomnie) et un cluster gastro-intestinal (manque d'appétit, diarrhée, nausées et vomissements). Ces résultats laissent croire que ces clusters seraient constants malgré les questionnaires choisis, malgré que davantage d'études soient nécessaires avant de conclure.

Il est important de souligner que ces études transversales ont été réalisées à des moments précis dans la trajectoire des traitements contre le cancer, mais variables selon les études. Ainsi, elles ne permettent pas de renseigner sur l'évolution des clusters dans le temps. Aussi, plusieurs de ces patients avaient un cancer avancé ou métastatique, ce qui empêche de généraliser les résultats aux patients ayant un meilleur pronostic.

En tentant de pallier ces deux limites, une recherche a été réalisée auprès de trois groupes de patientes atteintes d'un cancer du sein de stades variés, qui étaient respectivement à des moments différents dans la trajectoire de soins contre le cancer (Bender, Ergyn, Rosenzweig, Cohen, & Sereika, 2005). Les trois groupes étaient formés comme suit: 40 patientes avec un cancer *in situ*, de stade I ou II, évaluées après leur chirurgie mais avant les traitements adjuvants; 88 patientes avec un cancer de stade I, II ou III, évaluées après la chirurgie et la chimiothérapie; 26 patientes avec un cancer métastatique. Les participantes ont complété divers questionnaires évaluant de nombreux symptômes et les résultats des analyses de cluster ont montré la présence des trois mêmes regroupements au sein des trois groupes de patientes: un cluster de fatigue (ex., fatigue, manque d'énergie, faiblesse physique), un cluster d'altérations cognitives (ex., problèmes de mémoire, diminution de la concentration) et un cluster d'humeur (ex., anxiété et nervosité, dépression). Puisque ces clusters étaient retrouvés chez les trois groupes de patientes se trouvant pourtant à différentes étapes de la maladie, ce résultat peut laisser croire que ces clusters se maintiennent dans la trajectoire de soins du cancer.

Depuis ces premières recherches, des études plus récentes ont visé à examiner l'évolution des clusters dans le temps chez des patients atteints d'un cancer non métastatique à l'aide d'un réel devis longitudinal (Cao et al., 2012; E. Kim et al., 2009a; H. J. Kim, Barsevick, Tulman, & McDermott, 2008; Molassiotis, Wengstrom, & Kearney, 2010). En général, les résultats ont révélé que les clusters de symptômes seraient stables dans le temps. Par exemple, 143 patients de cancer de types variés ont complété le *Memorial Symptom Assessment Scale* (Portenoy, et al., 1994), au début des traitements oncologiques, ainsi que 3, 6 et 12 mois plus tard (Molassiotis et al., 2010). Les six clusters obtenus au niveau de base, soit gastro-intestinal, respiratoire, pieds et mains, image corporelle, nutritionnel et émotionnel, ont été également observés durant l'année suivant l'initiation des traitements. Par contre, ces résultats demeurent à être répliqués avec des échantillons plus larges et hétérogènes, afin d'augmenter la validité externe des conclusions.

Quelques études ont privilégié la deuxième approche méthodologique, avec laquelle des groupes de patients plutôt que des groupes de symptômes sont formés (voir Figure 1B, Annexe A). En général, de deux à quatre clusters de patients sont obtenus (ex., niveaux

faible, modéré, élevé et mixtes de symptômes; Dodd, Cho, Cooper, & Miaskowski, 2010; Ferreira et al., 2008; Gwede, Small, Munster, Andrykowski, & Jacobsen, 2008; H. J. Kim, Barsevick, Beck, & Dudley, 2012; Pud et al., 2008). Par exemple, en investiguant cinq symptômes préalablement déterminés (c.-à-d., dépression, fatigue, insomnie, douleur et difficultés cognitives) chez 282 femmes atteintes d'un cancer du sein, les clusters de patients suivants, présentant des niveaux similaires de symptômes, ont été obtenus: « Tous faibles », « Fatigue élevée et faible douleur », « Douleur élevée » et « Tous élevés » (H. J. Kim, Barsevick, Beck, et al., 2012). Après le début des traitements, deux clusters supplémentaires ont été observés: « Dépression élevée et difficultés cognitives » et « Fatigue élevée et insomnie ». Dans une autre étude (Dodd, et al., 2010), divers questionnaires ont été administrés chez 112 femmes atteintes du cancer du sein pendant et à la fin des traitements de chimiothérapie (T1 et T2, respectivement), ainsi qu'un an après le début des traitements (T3). Les analyses de clusters ont révélé quatre profils généralement stables dans le temps: « Tous faibles », « Moyennement faibles », « Modérés » et « Tous élevés ». Ces résultats semblent donc suggérer une certaine stabilité des clusters dans le temps, mais des études supplémentaires doivent être réalisées auprès de patients atteints d'un autre type de cancer et d'échantillons plus larges avant de pouvoir généraliser ces conclusions.

Bien que ces deux approches aient généré des résultats intéressants pour mieux comprendre comment les symptômes associés au cancer se regroupent, chacune possède des limites. Plus récemment, il a été suggéré de combiner diverses approches, en tenant compte de leurs forces et limites respectives (H. J. Kim & Abraham, 2008). Par exemple, la combinaison des première et deuxième approches, présentées précédemment dans le texte et à la Figure 1 (Annexe A), permettrait d'identifier des clusters regroupant plusieurs symptômes (première approche) en considérant simultanément leur niveau de sévérité (deuxième approche). Cette approche hybride apparaît pertinente d'un point de vue clinique puisqu'elle faciliterait l'identification des patients ayant un risque plus élevé de perturbations du fonctionnement et de la qualité de vie (E. Chen et al., 2012; Miaskowski et al., 2006).

Prédicteurs et conséquences des clusters

Il est possible de penser que les clusters de symptômes en oncologie varient selon différentes variables médicales (ex., le type de cancer, les traitements oncologiques reçus) et que ces clusters suscitent différentes conséquences chez les patients (ex., altération du fonctionnement, plus faible qualité de vie). À ce jour, la majorité des études a d'abord visé à évaluer la présence en soi de clusters, sans investiguer les prédicteurs et les conséquences possibles de ceux-ci. Toutefois, certaines recensions des écrits et de rares études plus récentes ont suggéré des pistes, afin de stimuler la recherche dans le domaine.

Types de cancer. Des auteurs ont suggéré que le type de cancer pourrait possiblement influencer la composition des clusters de symptômes vécus et que davantage de recherches étaient nécessaires à ce sujet (Fan, et al., 2007; Kirkova & Walsh, 2007; Kirkova, Walsh, Aktas, & Davis, 2010; Miaskowski, et al., 2004). Dans une recension de la littérature résumant diverses études s'intéressant à la présence de clusters chez les patients atteints d'un type de cancer spécifique, Gift (2007) a conclu que les clusters sont rarement spécifiques aux différents types de cancer, et se généralisent plutôt à plusieurs types. Toutefois, les études réalisées à ce jour comprenaient généralement des échantillons de petite taille, limitant la puissance statistique nécessaire pour pouvoir faire des comparaisons entre les types de cancer. La question à savoir si la composition des clusters de symptômes varie en fonction des types de cancer demeure donc à élucider.

Traitements oncologiques reçus. Le type de traitement reçu pourrait également être un facteur influençant la composition des clusters de symptômes (Fan, et al., 2007; Kirkova, et al., 2011; Kirkova & Walsh, 2007; Miaskowski, 2006). Dans l'étude de Bender et al. (2005) présentée précédemment, trois clusters avaient été obtenus pour toutes les patientes atteintes de cancer du sein, soit un de fatigue, un d'altérations cognitives et un d'humeur. Un autre cluster a été retrouvé uniquement chez les patientes du premier groupe (cancer *in situ*, de stade I ou II, évaluées après leur chirurgie mais avant les traitements adjuvants). Ce cluster regroupait les symptômes d'insomnie, les douleurs musculaires et articulaires, ainsi que des maux de dos. Les auteurs expliquent ce résultat par l'influence des traitements reçus. En effet, les patientes de ce groupe ont été évaluées deux à trois semaines après leur chirurgie. Les symptômes de douleur et d'insomnie vécus pourraient possiblement être des conséquences post-opératoires. D'ailleurs, une recension de la littérature portant sur l'association entre les clusters et les traitements oncologiques a

souligné que la douleur étaient fréquemment retrouvée dans les clusters liés à la chirurgie (Honea, et al., 2007). De plus, il est intéressant de noter l'absence de cluster gastro-intestinal dans cette étude de Bender et ses collaborateurs (2005). Ce résultat pourrait être expliqué par le fait qu'aucun groupe de patientes ne recevait de traitement adjuvant lors des évaluations. En effet, les symptômes de nausées et de vomissement sont fréquemment vécus par les patients traités par chimiothérapie et parfois par ceux traités par radiothérapie (Honea, et al., 2007).

Une autre étude a évalué 282 femmes majoritairement atteintes d'un cancer du sein non avancé, traitées par chimiothérapie ou par radiothérapie (H. J. Kim, et al., 2008). Divers questionnaires évaluant la fatigue, la dépression, l'insomnie et d'autres symptômes liés aux traitements oncologiques ont été administrés à trois temps de mesure, selon le type de traitement reçu: avant le début des traitements (temps 1 pour les deux groupes de patientes); 48 heures après le deuxième cycle de chimiothérapie ou pendant la dernière semaine de radiothérapie (temps 2); et 48h après le troisième cycle de chimiothérapie ou un mois après la dernière semaine de radiothérapie (temps 3). Les analyses factorielles ont révélé un cluster dit « psychoneurologique » (humeur dépressive, difficultés cognitives, fatigue, insomnie et douleur) de façon constante pour les patientes des deux groupes, à l'exception du temps 2 où des bouffées de chaleur s'y sont ajoutées. De plus, un cluster gastro-intestinal (nausées, vomissements, diminution de l'appétit) a été constaté aux temps 2 et 3. Les résultats de cette étude suggèrent, d'une part, une certaine stabilité des clusters dans le temps, avec l'émergence de nouveaux symptômes lors de l'initiation des traitements adjuvants. D'autre part, il ne semblait pas y avoir de différence significative entre les femmes traitées par chimiothérapie ou radiothérapie dans cette étude en ce qui a trait à la nature des clusters retrouvés.

Deux études ont aussi permis de constater que les patients traités par chimiothérapie ressentaient des symptômes plus sévères de nausée, de vomissement et de manque d'appétit que les patients qui n'étaient plus en traitement (Cleeland, et al., 2000; X. S. Wang, et al., 2004). Une autre recherche a montré que les patients traités par chimiothérapie rapportaient des symptômes plus sévères de fatigue, de souffle court, de difficultés de mémoire, de somnolence et d'engourdissement que ceux traités par radiothérapie (Ivanova, et al., 2005). Par contre, aucune différence significative n'a été obtenue entre les hommes traités par

chirurgie ou radiothérapie pour un cancer de la prostate (n = 402), alors qu'ils se répartissaient également dans les cinq clusters suivants: douleur et fatigue; dysfonctions urinaires et sexuelles; fatigue et détresse émotionnelle; dysfonctions intestinales; et faibles symptômes (Maliski, Kwan, Elashoff, & Litwin, 2008). Une récente étude transversale (Matthews, Schmiege, Cook, & Sousa, 2012) menée auprès de 93 femmes atteintes d'un cancer du sein qui étaient traitées par radiothérapie a montré que le fait d'avoir reçu de la chimiothérapie antérieurement était significativement associé au cluster comprenant des difficultés cognitives, mais pas aux deux autres clusters (c.-à-d., douleur, insomnie et fatigue; symptômes intestinaux et nausées).

En somme, il semble exister des divergences dans la manifestation des clusters de symptômes en fonction de certains traitements oncologiques reçus. Or, le nombre très limité d'études à ce sujet empêche d'émettre des constats clairs quant à l'influence du type de traitement sur les symptômes vécus. Par ailleurs, l'utilisation de divers outils d'évaluation, à des temps de mesure différents et auprès de populations cliniques variées rend très difficile la comparaison des résultats entre les différentes études. Il s'avère donc nécessaire d'examiner l'influence des traitements anticancéreux sur la présence de clusters de symptômes auprès d'un large échantillon de participants, évalués à différentes reprises durant la trajectoire des soins contre le cancer.

Impact sur le fonctionnement. Il est bien reconnu que les différents symptômes liés au cancer peuvent avoir un impact négatif sur la vie des patients. De plus, diverses recensions des écrits, basées sur des études montrant des associations entre les symptômes et la qualité de vie ou le fonctionnement quotidien, soulignent que les clusters de symptômes sont aussi susceptibles d'altérer le fonctionnement des patients (Barsevick, 2007; Cleeland, 2007; Honea, et al., 2007; Kirkova, et al., 2010; Xiao, 2010). D'autres auteurs ont même avancé que plusieurs symptômes interreliés, donc formant un cluster, auraient un effet multiplicatif et du coup, un plus grand impact sur le fonctionnement des patients que des symptômes survenant de façon isolée (Given, Given, Sikorskii, & Hadar, 2007). Or, parmi les études indiquant que la présence de plusieurs symptômes aurait un impact significatif sur le fonctionnement des patients, peu ont évalué statistiquement si ces symptômes se regroupaient en cluster (Dodd, et al., 2001; Giff, Jablonski, Stommel, &

Given, 2004; Giff, Stommel, Jablonski, & Given, 2003; Gwede, et al., 2008; H. J. Kim, Barsevick, Beck, et al., 2012).

Dans l'étude de Dodd et al. (2010) décrite précédemment, les clusters ayant un faible niveau de symptômes (c.-à-d., « Tous faibles », « Moyennement faibles ») étaient associés à un meilleur niveau de fonctionnement et de qualité de vie, comparativement aux clusters ayant un niveau de symptômes plus élevés (c.-à-d., « Modérés » et « Tous élevés »). Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs ayant investigué ces relations chez des femmes atteintes d'un cancer du sein (Gwede, et al., 2008; H. J. Kim, Barsevick, Beck, et al., 2012), mais des études supplémentaires auprès de patients atteints d'autres types de cancer sont nécessaires afin de voir si ces constats se généralisent.

Résumé

En somme, peu d'études ont évalué la présence de clusters de symptômes avec des méthodes statistiques appropriées, telles des analyses factorielles ou de cluster. Par ailleurs, quelques auteurs ont souligné la pertinence de combiner différentes approches conceptuelles et statistiques afin de mieux représenter et comprendre la réalité symptomatologique complexe des personnes atteintes de cancer (H. J. Kim & Abraham, 2008). De plus, aucune recherche n'a examiné la présence de clusters auprès d'un large échantillon de patients atteints de cancer de types variés avec un devis de recherche longitudinal. En plus de permettre de mieux caractériser l'évolution longitudinale des clusters de symptômes dans le temps, ceci est important pour mieux évaluer l'influence du type de cancer et des traitements oncologiques reçus, ainsi que les possibles conséquences à moyen et long terme (ex., diminution de la qualité de vie, altération du fonctionnement).

Implications théoriques et cliniques

Une étude plus approfondie des clusters en oncologie est susceptible d'apporter plusieurs bénéfices, tant au niveau théorique que pratique. D'une part, étudier les regroupements possibles entre les symptômes liés au cancer permettrait d'examiner plus en profondeur les différentes associations. Éventuellement, ces travaux seront très utiles pour identifier les causes et les mécanismes sous-jacents communs aux symptômes formant un regroupement (Barsevick, 2007; H. J. Kim, Barsevick, Fang, et al., 2012; H. J. Kim, et al., 2005; Miaskowski & Aouizerat, 2007). L'utilisation d'un devis de recherche longitudinal

permettrait de mieux comprendre l'évolution des clusters durant la trajectoire des soins de cancer. Cette compréhension de l'évolution des clusters serait aussi enrichie par l'étude plus spécifique des différences possibles entre les types de cancer, ainsi que les traitements oncologiques reçus (Dodd, et al., 2004; Kirkova, et al., 2011; Kirkova & Walsh, 2007; Miaskowski, et al., 2007; Miaskowski, et al., 2004; National Institutes of Health, 2002; Xiao, 2010). À plus long terme, il est possible de s'attendre à ce que ces travaux puissent mener au développement d'un ou plusieurs cluster(s) de symptômes diagnostiques spécifique au cancer (Barsevick, 2007), au même titre que les diagnostics du DSM-IV sont des clusters de symptômes spécifiques aux troubles mentaux.

D'autre part, de plus amples connaissances au sujet des clusters permettraient de diriger les interventions de dépistage vers les symptômes les plus souvent vécus par les patients atteints de cancer. Puisque le traitement d'un symptôme spécifique peut également aider à diminuer d'autres symptômes associés (Donovan & Jacobsen, 2007; Fiorentino, Rissling, Liu, & Ancoli-Israel, 2011; Fleishman, 2004; Gift, 2007; Given, et al., 2007; Kirkova, et al., 2011; Roscoe et al., 2007), ces nouvelles connaissances permettraient de développer des interventions ciblant d'abord les symptômes les plus importants d'un même regroupement. Une meilleure compréhension de comment les clusters de symptômes varient en fonction des types de cancer, ainsi que selon les traitements anticancéreux reçus, pourrait aussi mener à des traitements plus spécifiques des symptômes selon différents sous-groupes d'individus, au lieu d'offrir des traitements génériques à tous les patients.

Relations temporelles

Relations concomitantes

Bien que les symptômes les plus fréquemment liés au cancer surviennent souvent de façon concomitante, il est possible de penser que la présence de certains symptômes puisse également prédire le développement subséquent d'autres symptômes. Les premières études s'intéressant aux relations temporelles ont d'abord montré que le niveau d'un symptôme à un temps donné prédisait de façon significative le niveau du même symptôme à un temps subséquent. Ce type d'influence temporelle a surtout été observé pour les symptômes anxieux (Burgess, et al., 2005; Couper et al., 2010; Hulbert-Williams, et al., 2011; Hyphantis, et al., 2011; Kangas, et al., 2005; Schou, et al., 2004), dépressifs (Burgess, et al.,

2005; A. M. Chen, et al., 2008; Couper, et al., 2010; Den Oudsten, Van Heck, Van der Steeg, Roukema, & De Vries, 2009; Hulbert-Williams, et al., 2011; Hyphantis, et al., 2011; Nordin, et al., 2001; Schou, et al., 2004) et de fatigue (Ahlberg, et al., 2005; Andrykowski, Donovan, & Jacobsen, 2009; Miaskowski, et al., 2008; Noal, et al., 2011; Servaes, Gielissen, Verhagen, & Bleijenberg, 2007; Smets, Visser, Willems-Groot, Garssen, Oldenburger et al., 1998; Smets, Visser, Willems-Groot, Garssen, Schuster-Uitterhoeve et al., 1998; P. Stone, et al., 2001). Par exemple, le niveau d'anxiété pré-opératoire s'est avéré un facteur de risque significatif de la sévérité des symptômes anxieux un an après la chirurgie, lorsque les scores à l'ÉHAD-A ont été analysés à l'aide de régressions logistiques chez 165 femmes atteintes d'un cancer du sein (Schou, et al., 2004). Plus récemment, des résultats d'études longitudinales ont indiqué que le même phénomène serait présent quant à la qualité du sommeil (Dahl, Nesvold, Reinertsen, & Fossa, 2011; Miaskowski et al., 2011; Palesh, et al., 2010). Dans une étude menée auprès de 248 survivantes du cancer du sein, le niveau de symptômes d'insomnie évalués quatre mois après leur chirurgie s'est avéré un prédicteur significatif de la sévérité de ces mêmes symptômes, mesurés deux ans et demi plus tard, à l'aide de deux questions portant sur la qualité du sommeil (Dahl, et al., 2011). Or, cette influence temporelle demeure questionable, compte tenu du délai considérable entre ces deux temps de mesure.

En ce qui concerne la douleur, peu d'études ont examiné les relations temporelles en utilisant un devis de recherche longitudinal chez les patients atteints d'un cancer non métastatique. Puisque la douleur est un symptôme davantage vécu par les patients atteints d'un cancer métastatique (Burton, et al., 2007; Edrington, et al., 2007; Green, et al., 2010; Potter & Higginson, 2004), il est probable que la majorité des auteurs se soient davantage intéressés aux conséquences de la douleur chez cette sous-population. Une exception est l'étude de Wang et ses collaborateurs (H. L. Wang et al., 2012) menée auprès de 274 patients, dont la majorité était atteinte d'un cancer non métastatique. Cette recherche a montré que le niveau de douleur mesuré au niveau de base prédisait de façon significative ce même symptôme dans les 12 mois suivants.

Conséquences potentielles de l'anxiété et la dépression

Il semble également exister diverses relations temporelles entre deux symptômes différents. Entre autres, plusieurs recherches ont indiqué que le niveau de symptômes

dépressifs à un temps donné était associé au niveau ultérieur de fatigue (Breitbart & Alici, 2010; de Graeff, et al., 2000; De Vries, et al., 2009; Geinitz et al., 2004; Miaskowski, et al., 2008; Noal, et al., 2011; Smets, Visser, Willems-Groot, Garssen, Oldenburger, et al., 1998). Par exemple, la sévérité des symptômes dépressifs évalués au commencement d'une étude, menée auprès de 164 femmes atteintes d'un cancer du sein traitées par chimiothérapie et radiothérapie, s'est avérée un prédicteur significatif du niveau de fatigue présent un an plus tard (Noal, et al., 2011). La présence de manifestations dépressives serait également un facteur de risque de la sévérité subséquente de douleur (Porter & Keefe, 2011; H. L. Wang, et al., 2012) et d'insomnie (Dhruva et al., 2012; Miaskowski, et al., 2011; Van Onselen, Paul et al., 2012; Yue & Dimsdale, 2010).

Par ailleurs, certaines études révèlent que le niveau de symptômes anxieux serait associé au niveau subséquent des symptômes de fatigue (Breitbart & Alici, 2010; De Vries, et al., 2009; Geinitz, et al., 2004; Servaes, et al., 2007; P. Stone, et al., 2001) et de douleur (Katz et al., 2005; Porter & Keefe, 2011) chez les patients atteints d'un cancer non métastatique. Bien que l'anxiété soit reconnue comme un facteur de risque important de l'insomnie dans la population en général (Baglioni, Spiegelhalder, Lombardo, & Riemann, 2010; Jansson & Linton, 2007), peu d'études ont vérifié cette relation dans le contexte du cancer. À ce jour, des recherches transversales ont obtenu une relation significative entre ces deux variables (ex., Price et al., 2009), mais il demeure nécessaire de vérifier à l'aide d'un devis longitudinal si une influence temporelle existe entre ces deux symptômes.

Conséquences potentielles de l'insomnie, de la fatigue et de la douleur

Plusieurs recensions de la littérature ont supposé des relations bidirectionnelles entre l'insomnie, la fatigue et la douleur chez les patients atteints de cancer (Breitbart & Alici, 2010; Fishbain et al., 2003; Roscoe, et al., 2007; J. Savard & Morin, 2001; Theobald, 2004; Vena, Parker, Cunningham, Clark, & McMillan, 2004; Wagner & Cella, 2004). D'autres ont également avancé que ces symptômes psychophysiologiques pouvaient avoir un impact sur les niveaux d'anxiété et de dépression ultérieurs (Ballenger et al., 2001; Jackson & Jackson, 2007; Palesh et al., 2012; Porter & Keefe, 2011; Reuter & Harter, 2004; J. Savard & Morin, 2001; Theobald, 2004; Vena, et al., 2004). Par contre, ces recensions sont majoritairement basées sur des études transversales ou des études longitudinales qui investiguent les relations temporelles de façon transversale. De récentes études

longitudinales ont évalué les trajectoires de divers symptômes et leurs prédicteurs (Dhruva, et al., 2010; Dhruva, et al., 2012; Dunn et al., 2012; Dunn, et al., 2011; Knapp, et al., 2012; Miaskowski, et al., 2011; Van Onselen, Cooper, et al., 2012; Van Onselen, Paul, et al., 2012). Dans l'une de celles-ci, 82 hommes atteints d'un cancer de la prostate ont complété divers questionnaire à 11 occasions entre le début de leur traitement de radiothérapie et deux mois après la fin de celui-ci (Knapp, et al., 2012). Les résultats des modèles linéaires généralisés multiniveaux ont indiqué que la douleur au niveau de base prédisait de façon significative la trajectoire du manque d'énergie (un concept analogue à la fatigue), mais non celle des difficultés de sommeil. Bien que ces résultats soient fort intéressants, ils répondent à une question de recherche légèrement différente, soit celle d'identifier les prédicteurs des *trajectoires générales* de symptômes, plutôt que les prédicteurs des *niveaux subséquents* de symptômes à des temps de mesures précis durant la trajectoire de soins oncologiques. En somme, très rares sont les études longitudinales qui ont investigué les conséquences potentielles de l'insomnie, de la fatigue et de la douleur sur la survenue d'autres symptômes, d'un temps de mesure à un autre durant la trajectoire de soins et auprès de patients atteints d'un cancer non métastatique.

Implications théoriques et cliniques

L'étude des relations temporelles entre les symptômes les plus fréquemment liés au cancer, comme la dépression, l'anxiété, l'insomnie, la fatigue et la douleur, s'avère pertinente pour plusieurs raisons. D'une part, aucune étude n'a visé à investiguer les relations temporelles entre ces cinq symptômes à l'aide d'un devis longitudinal incluant plusieurs temps de mesure. Parmi les rares auteurs ayant examiné les liens temporels entre certains de ces symptômes, peu d'entre eux sont ceux qui ont réalisé leur recherche auprès d'un large échantillon de patients atteints de cancer non métastatique, limitant ainsi les analyses pouvant être réalisées. Par ailleurs, des statistiques appropriées se doivent d'être utilisées. Jusqu'à présent, les analyses de régression ont souvent été privilégiées pour étudier les prédicteurs des symptômes. Cette approche est limitée lorsque l'on veut examiner les relations temporelles entre plusieurs temps de mesure pour de multiples symptômes car de nombreuses régressions sont alors nécessaires, ce qui viendrait augmenter l'erreur de Type I. Un tel biais statistique pourrait amener à conclure que des relations temporelles significatives existent entre divers symptômes, alors que l'hypothèse

nulle (c.-à-d., l'absence de différence significative) est vraie. Des analyses plus complexes, comme les méthodes d'équations structurelles, qui requièrent de plus larges échantillons, permettraient de tester simultanément plusieurs relations sans induire ce genre de biais statistique. De plus, des indices d'ajustement sont obtenus lors d'analyses par méthodes d'équations structurelles, qui renseignent sur l'adéquation du modèle testé. Plus spécifiquement, ces indices indiquent à quel point les relations significatives retrouvées correspondent aux phénomènes symptomatologiques vécus par les patients de l'échantillon, un avantage qui n'est pas offert par les régressions.

D'autre part, de plus amples connaissances sur la capacité d'un symptôme à prédire de façon significative le niveau d'un autre symptôme au temps subséquent pourraient être bénéfiques au point de vue clinique. En effet, une meilleure compréhension des influences temporelles permettrait de cibler les symptômes les plus souvent prédictifs et d'encourager la mise sur pied de traitements précoces spécifiques ciblant ces premiers symptômes afin de prévenir le développement et l'aggravation d'autres symptômes. L'identification de relations plus constantes dans la trajectoire de soins contre le cancer permettrait ainsi de prioriser les symptômes à traiter.

Limites méthodologiques

Les études citées précédemment, s'intéressant à l'évolution des symptômes (dépression, anxiété, insomnie, fatigue et douleur), leur regroupement en tant que clusters et leurs associations temporelles, présentent plusieurs limites méthodologiques. D'abord, le type de patients inclus dans quelques études pourrait expliquer l'hétérogénéité des résultats. Par exemple, certaines études longitudinales présentaient des taux non négligeables d'attrition en cours d'étude, allant de 40,2% à 62,9% dans certains cas (ex., Hickok, et al., 2005; Kangas, et al., 2005), ce qui limite la validité des résultats, entre autres, car les patients continuant leur participation ne sont pas nécessairement représentatifs de ceux ayant abandonné. Aussi, certaines recherches incluait des proportions considérables de patients avec un cancer avancé, dans certains cas de 41,0% à 78,0% (ex., Butt, et al., 2008; Dhruva, et al., 2012; Frojd, et al., 2007), alors que d'autres ne spécifiaient pas cette proportion (ex., Burgess, et al., 2005; Hickok, et al., 2005; Kangas, et al., 2005). Les patients atteints d'un cancer avancé vivent une réalité fort différente de ceux ayant un meilleur pronostic (Burton, et al., 2007; Edrington, et al., 2007; Green, et al., 2010; Potter

& Higginson, 2004; P. C. Stone & Minton, 2008; van den Beuken-van Everdingen, et al., 2007), d'où l'importance de les étudier séparément dans les recherches. De plus, la plupart des études ont été réalisées avec des échantillons de très petite taille, variant de 25 à 57 dans certains cas (ex., Byar, et al., 2006; A. M. Chen, et al., 2008; Kenefick, 2006; Manzanera, et al., 2003), et d'autres ont utilisé des échantillons de convenance (ex., Hammerlid, et al., 1997; Schwartz, et al., 2000; P. Stone, et al., 2001), ce qui limite la généralisation des résultats. Finalement, certains patients participaient à des études de traitement psychosocial (ex., Kenefick, 2006; Nordin, et al., 2001; H. L. Wang, et al., 2012), ce qui a pu diminuer la prévalence des symptômes rapportés, alors que d'autres recherches excluaient les patients ne ressentant pas un minimum de symptômes lors du recrutement (ex., Butt, et al., 2008), ce qui a pu, au contraire, augmenter les taux de prévalence rapportés.

Par ailleurs, les mesures utilisées pourraient expliquer en grande partie l'incohérence des résultats obtenus entre les études. D'une part, l'utilisation d'outils différents pour évaluer le même symptôme est susceptible de générer des résultats différents d'une étude à l'autre. D'autre part, parmi les questionnaires utilisés, certains examinent la *présence* et/ou *l'intensité* des symptômes (ex., *Memorial Symptom Assessment Scale*, *Cancer Rehabilitation Evaluation System-Short Form*, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30*), alors que d'autres évaluent plutôt la *détresse associée* aux symptômes (ex., *Symptom Distress Scale*). Il est possible de penser que certains patients peuvent vivre des symptômes sans nécessairement ressentir de la détresse par rapport à ceux-ci. Inversement, certains patients peuvent vivre beaucoup de détresse sans ressentir des symptômes très intenses. Deux recensions des écrits soulignent d'ailleurs que la fréquence ou la sévérité des symptômes sont des concepts différents de la détresse qui y est associée (Gift, 2007; Goodell & Nail, 2005). Il est également possible de postuler que la diminution des taux de prévalence obtenue entre deux temps de mesure, rapportés dans certaines études mesurant la détresse associée aux symptômes (ex.: Cooley, et al., 2003; Kenefick, 2006), pourrait davantage révéler un phénomène d'habituation aux symptômes, qu'une réelle diminution des symptômes.

Ensuite, les différents temps de mesure choisis par les auteurs (ex., lors du diagnostic, après la chirurgie, durant la radiothérapie) rendent la comparaison entre les études très difficile. De plus, les patients atteints de divers types et stades de cancer suivent

des protocoles de traitement très différents dans les mois suivant le diagnostic de cancer, ce qui implique que pour des temps de mesure identiques (ex., symptômes mesurés quatre mois après un diagnostic de cancer du sein), deux études peuvent tout de même arriver à des résultats contradictoires.

Finalement, la grande majorité des recherches n'a pas effectué de comparaisons des profils symptomatologiques en fonction des types de cancer et des traitements oncologiques reçus. Cette lacune pourrait être expliquée par l'utilisation d'échantillons trop petits, ce qui empêche d'avoir une puissance statistique suffisante pour effectuer de telles comparaisons. Or, il est bien reconnu que les patients atteints de cancer ne représentent pas un groupe homogène (Barsevick, 2007; Carlson, et al., 2011; Gift, 2007; Zabora, BrintzenhofeSzoc, Curbow, Hooker, & Piantadosi, 2001). Aussi, plusieurs recherches ont ciblé des types de cancer spécifiques, tels le cancer du sein, de la prostate et ORL, alors que peu d'études ont évalué des patients atteints de cancer gynécologique et colorectal. Il demeure donc très pertinent d'examiner si une différence dans la symptomatologie existe selon le type de cancer ou le protocole de traitements reçus.

Résumé et rationnel de la thèse

En résumé, l'ensemble des études recensées indiquent généralement que la dépression, l'anxiété, l'insomnie, la fatigue et la douleur sont plus élevés pendant les traitements oncologiques qu'après ceux-ci. Les patients atteints d'un cancer ORL, du poumon ou du sein semblent généralement vivre des niveaux plus élevés de symptômes que ceux atteints d'un autre type de cancer. Par ailleurs, deux approches ont été utilisées dans l'étude récente des clusters en oncologie. D'une part, l'approche par regroupement de symptômes révèle souvent trois clusters: un gastro-intestinal (ex., nausées, vomissements), un émotionnel (ex., symptômes dépressifs et anxieux) et un plus général (ex., fatigue, douleur, difficultés cognitives). D'autre part, l'approche par regroupement de patients a souvent mené à quatre profils selon le niveau de symptômes rapportés: faible, modéré, élevé et mixte. Finalement, certaines études indiquent que le niveau de symptômes à un temps donné prédit le niveau de ces mêmes symptômes au temps subséquent (ex., niveau de fatigue à un temps de mesure est associé au niveau de fatigue ultérieur), alors que les résultats d'études portant sur les relations temporelles entre deux symptômes différents (ex.,

niveau d'anxiété à un temps de mesure est associé au niveau de fatigue à un temps subséquent) demeurent incohérents à ce jour.

Un besoin demeure, soit celui d'évaluer l'évolution des niveaux de sévérité, les regroupements et les influences temporelles des différents symptômes liés au cancer selon une perspective longitudinale. La conférence du *National Institutes of Health State-of-the-Science* (2002) portant sur la gestion des symptômes liés au cancer, ainsi que plusieurs auteurs, ont d'ailleurs souligné l'importance de mener des études à ce sujet (Berger, Sankaranarayanan, & Watanabe-Galloway, 2007; Carlson & Bultz, 2003; Carlson, et al., 2011; Edrington, et al., 2007; Fiorentino & Ancoli-Israel, 2007; Potter & Higginson, 2004; Prue, et al., 2006; J. Savard & Morin, 2001; Servaes, et al., 2002; Wagner & Cella, 2004; Zaza & Baine, 2002). Plus spécifiquement, le concept de cluster gagnerait à être davantage étudié, notamment l'évolution des clusters durant la trajectoire de la maladie et selon certaines variables médicales, telles le type de cancer et le protocole de traitements oncologiques reçus (Barsevick, et al., 2006; Berger & Mitchell, 2008; Gift, 2007; Given, et al., 2007; H. J. Kim, et al., 2008; H. J. Kim, et al., 2005; Kirkova, et al., 2011; Kirkova & Walsh, 2007; Miaskowski, 2006; Miaskowski, et al., 2004; Xiao, 2010). Finalement, il semble qu'aucune étude n'ait visé à évaluer les relations temporelles entre plusieurs symptômes liés au cancer, et ce, auprès d'un large échantillon de patients atteints de cancer de types variés, à l'aide de méthodes statistiques appropriées.

Objectifs

Le premier objectif de cette thèse est d'évaluer la sévérité des symptômes d'anxiété, de dépression, d'insomnie, de fatigue et de douleur liés au cancer et leur évolution à partir de la rencontre pré-opératoire jusqu'à 18 mois plus tard, auprès de 828 patients atteints de divers types de cancer, et ce, selon le type de cancer et les traitements adjuvants reçus. Le second objectif consiste à identifier la présence et l'évolution de différents profils de patients présentant des niveaux de symptômes similaires sur une période de 18 mois suivant la chirurgie. Pour cet objectif seulement, d'autres symptômes spécifiques identifiés dans la littérature comme étant souvent liés aux clusters (c.-à-d., sueurs nocturnes, nausées, vomissements, difficultés de mémoire et de concentration) sont ajoutés. Les relations entre les profils de patients et le type de cancer, le protocole de traitements reçus, le fonctionnement et la qualité de vie sont aussi évaluées. Le troisième objectif de la présente

recherche consiste à examiner les relations temporelles entre les différents symptômes évalués, afin de déterminer dans quelle mesure le niveau de sévérité d'un symptôme donné prédit de façon unique et significative le niveau du même et d'un autre symptôme au temps subséquent.

Hypothèses

Les hypothèses de l'étude sont formulées selon les trois objectifs présentés ci-dessus. Objectif 1: Il est attendu que: (a) les patientes atteintes d'un cancer du sein rapporteront des niveaux de symptômes plus élevés que les patients atteints d'un autre type de cancer; (b) des symptômes plus sévères seront observés chez les patients recevant des traitements adjuvants. Objectif 2: Il est postulé que: (a) des profils de patients présentant des niveaux de symptômes similaires seront retrouvés à chacun des temps de mesure et que le nombre de profils augmentera durant l'administration des traitements adjuvants; (b) des différences entre les profils seront constatées selon le type de cancer et les traitements adjuvants reçus; et (c) les profils présentant un niveau élevé de symptômes seront associés à une altération du fonctionnement plus marquée et une plus faible qualité de vie que les profils ayant un faible niveau de symptômes. Objectif 3: Il est avancé que le niveau d'un symptôme à un temps donné prédira significativement le niveau du même symptôme au temps subséquent, durant la trajectoire de soins contre le cancer. Aucune hypothèse n'est avancée concernant les relations entre différents symptômes compte tenu des résultats incohérents qui ont été publiés à ce sujet jusqu'à maintenant.

ARTICLE 1 : ÉVOLUTION LONGITUDINALE DES SYMPTÔMES ASSOCIÉS AU CANCER

L'objectif de cette étude prospective est de documenter les variations longitudinales de cinq symptômes, soit l'anxiété, la dépression, l'insomnie, la fatigue et la douleur, chez 828 patients atteints d'un cancer non métastatique. Les participants ont complété plusieurs questionnaires à la période péri-opératoire (T1), ainsi que 2 (T2), 6 (T3), 10 (T4), 14 (T5) et 18 (T6) mois plus tard. L'évolution générale des symptômes a révélé une seule diminution de moyenne amplitude, et ce, pour l'anxiété entre le T1 et le T2. Lorsque les types de cancer étaient comparés, seules les femmes atteintes d'un cancer du sein ou gynécologique ont rapporté une diminution des symptômes anxieux de petite magnitude entre le T1 et le T2. Toutefois, plusieurs différences ont été observées selon le protocole de traitements reçus, incluant des variations importantes dans les niveaux d'insomnie chez les patients traités par chimiothérapie, ainsi qu'une augmentation transitoire de la fatigue chez les patients recevant «tous» les traitements adjuvants (c.-à-d., chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie combinés). Cette étude suggère que le protocole de traitements adjuvants reçu influencerait davantage l'évolution des symptômes que le type de cancer, ce qui s'avère prometteur dans l'optique de cibler plus spécifiquement les patients susceptibles de vivre des niveaux de symptômes importants.

Evolution of Cancer-Related Symptoms Over an 18-month Period

Claudia Trudel-Fitzgerald¹⁻², B.A., Josée Savard¹⁻², Ph.D., & Hans Ivers¹⁻², Ph.D.

¹ School of Psychology, Université Laval

² Laval University Cancer Research Center

Correspondence concerning this article should be addressed to: Josée Savard, Ph.D.
Laval University Research Center, 11 Côte du Palais, Québec, Québec, Canada, G1R 2J6.
Tel: (418) 691-5281; Fax: (418) 691-2971; e-mail: josee.savard@psy.ulaval.ca

Acknowledgments:

We sincerely thank the patients for their participation and Fred Sengmueller for revising the manuscript. This research was supported by a training award held by the first author from the Canadian Institutes of Health Research, a grant from the Canadian Institutes of Health Research (MOP-69073) and a research scientist award from the *Fonds de la Recherche en Santé du Québec* to the second author.

Trudel-Fitzgerald, C., Savard, J., & Ivers, H. (2013). Evolution of Cancer-Related Symptoms Over an 18-month Period. *Journal of Pain and Symptom Management*, 45(6), 1007-1018. (Elsevier)

Abstract

Context: Previous studies have revealed inconsistent findings about the longitudinal evolution of cancer-related symptoms. In addition, the contribution of medical factors (e.g., cancer site, treatments) in explaining changes in these symptoms has yet to be established. Objectives: This prospective study investigated longitudinal changes of five symptoms (i.e., depression, anxiety, insomnia, fatigue and pain) in patients scheduled to undergo surgery for cancer (N = 828).

Methods: The patients completed the *Hospital Anxiety and Depression Scale*, the *Insomnia Severity Index*, the *Multidimensional Fatigue Inventory*, and a pain questionnaire at baseline, 2, 6, 10, 14 and 18 months later. Results: Several time changes were statistically significant but effect sizes only revealed one change of a medium magnitude, that is a reduction of anxiety from T1 to T2 ($d = -0.58$). Women with breast or gynaecological cancer were the only subgroups to exhibit significant changes (i.e., reduction of a small magnitude of anxiety symptoms from T1 to T2; $ds = -0.27$ and -0.30 , respectively). However, numerous differences were found across adjuvant treatments, including greater variations in depression and insomnia scores in the chemotherapy group ($ds = -0.71$ to 0.20) and a transient increase in fatigue symptoms in patients receiving “all” adjuvant treatments ($ds = -0.24$ to 0.37). Conclusion: The severity of cancer-related symptoms importantly varies during the cancer care trajectory, especially anxiety scores which importantly reduce during the first few months following the surgery. This study also suggests that treatment regimens better account for individual differences than cancer site in the evolution of symptoms.

Keywords: anxiety, cancer, depression, diagnosis, fatigue, insomnia, longitudinal, pain, treatments.

Running head: Evolution of cancer-related symptoms

Introduction

Mostly because of improvements in screening procedures and cancer treatments, a large proportion of patients now survive many years after a diagnosis of non-metastatic cancer (Canadian Cancer Society, 2011). However, cancer and its treatment are associated with many negative consequences. Amongst the most frequently reported symptoms (Esther Kim, Dodd, Aouizerat, Jahan, & Miaskowski, 2009; Honea, et al., 2007; National Institutes of Health, 2002), anxiety, depression, insomnia, fatigue and pain have been associated with reduced quality of life and treatment adherence (Ballenger, et al., 2001; Goodell & Nail, 2005; Reich, Lesur, & Perdrizet-Chevallier, 2008; Wagner & Cella, 2004). However, longitudinal studies have revealed inconsistent findings on the evolution of these disturbances during the cancer care trajectory.

Many studies have suggested that the level of depressive symptoms significantly increases during the cancer care trajectory (Butt, et al., 2008; Byar, et al., 2006; A. M. Chen, et al., 2008; P. Stone, et al., 2001; Yan & Sellick, 2004). Conversely, other studies have shown a significant decrease or stable scores of depressive symptoms over time (de Graeff, et al., 2000; Geinitz, et al., 2001; Vahdaninia, et al., 2010). Mixed results have also been found for anxiety symptoms, with some studies showing reduced anxiety scores, for instance, when comparing pre-treatment to scores obtained during and after treatment (Geinitz, et al., 2001; Vahdaninia, et al., 2010). However, other studies have reported stable scores throughout the disease trajectory (Butt, et al., 2008; Byar, et al., 2006; P. Stone, et al., 2001; Yan & Sellick, 2004).

More consistent results have been observed for other cancer-related symptoms. Most longitudinal studies have revealed stable scores of sleep disturbances across the cancer care trajectory (Ahlberg, et al., 2005; Hartl, et al., 2010; Hickok, et al., 2005; Marchand, et al., 2010; Palesh, et al., 2010). Unfortunately, these studies often measured sleep with a limited number of items from quality of life questionnaires, rather than validated scales. Fatigue has been found to significantly increase during chemotherapy and radiation therapy, and then decrease after their termination (Barker, et al., 2009; Dhruva, et al., 2010; Geinitz, et al., 2010; Schwartz, et al., 2000). While constant high levels of pain have been reported in metastatic patients (van den Beuken-van Everdingen, et al., 2007), in non-metastatic patients, pain appears to rise during cancer treatments and decrease afterwards (Barker, et al., 2009; Hickok, et al., 2005; Kenefick, 2006; Klee & Machin, 2001).

Different time assessments and characteristics of the study sample (e.g., cancer sites, treatment regimens) may explain some of these inconsistencies. There is some evidence suggesting that head and neck cancer patients show higher levels of depressive, fatigue and pain symptoms and that breast cancer patients have greater depressive and insomnia symptoms (Hickok, et al., 2005; Hofman, et al., 2007; Massie, 2004; Potter & Higginson, 2004; J. Savard, Villa, Ivers, Simard, & Morin, 2009; Schwartz, et al., 2000), whereas patients treated by chemotherapy and radiation therapy have been found to display distinct patterns of fatigue over time (Hofman, et al., 2007; Schwartz, et al., 2000). However, other studies reported no significant differences across cancer sites and treatment regimens (Butt, et al., 2008; Prue, et al., 2006; Servaes, et al., 2002; van den Beuken-van Everdingen, et al., 2007).

These results on the evolution of cancer-related symptoms need to be interpreted cautiously. Previous prospective studies were often limited by their small sample sizes (between 50 and 200 for most studies), resulting in a lack of statistical power when comparing groups. As many authors have underlined, there is a need for larger-scale longitudinal studies assessing cancer-related symptoms with several time assessments throughout the disease trajectory (Carlson & Bultz, 2003; Fiorentino & Ancoli-Israel, 2007; National Institutes of Health, 2002; Zaza & Baine, 2002).

The goals of this longitudinal study were to describe prospectively, over an 18-month period, the evolution of anxiety, depression, insomnia, fatigue and pain levels in a large population-based sample of cancer patients. This research also aimed at evaluating potential differences between cancer sites and treatment regimens. The following hypotheses were stated: (a) breast cancer patients will report higher levels of symptoms than patients with other cancer sites; and (b) more severe symptoms will be obtained in patients receiving adjuvant treatments.

Method

Participants

Inclusion criteria were: (1) confirmed first diagnosis of non-metastatic cancer; (2) scheduled to receive curative surgery; (3) between 18 and 80 years of age; and (4) able to read and understand French. Exclusion criteria were: (1) administration of neoadjuvant cancer treatment; (2) upcoming surgery as part of brachytherapy for prostate cancer; (3) severe cognitive impairments (e.g., Alzheimer's disease) or severe psychiatric disorder (e.g., psychosis)

as noted in the medical chart, observed at recruitment, or reported by the patients; (4) having been diagnosed by a physician or being treated for a sleep disorder other than insomnia (e.g., sleep apnea) as reported by the patient; and (5) severe visual, hearing or language defects impairing the capacity to complete the measures.

This study was part of a larger longitudinal study on the epidemiology of insomnia in the context of cancer (J. Savard, Ivers, Villa, Caplette-Gingras, & Morin, 2011; J. Savard, J. Villa, et al., 2009). Potential participants were recruited at L'Hôtel-Dieu de Québec (*Centre hospitalier universitaire de Québec; CHUQ*) and Hôpital du St-Sacrement (*Centre hospitalier affilié universitaire de Québec; CHA*), in Quebec City, Canada. The study was approved by the research ethics committees of the CHUQ, the CHA, and of the Université Laval. All patients meeting the initial inclusion criteria were approached by a research assistant on the day of their pre-operative visit to explain the study goals and further assess their eligibility.

Of the 3196 patients solicited to take part in the larger study, 1677 (52.5%) were eligible and 962 agreed to participate (57.4%). Differences between these patients and the ones who refused to participate are described elsewhere (J. Savard, J. Villa, et al., 2009). From the original sample of 962 participants, 86.1% completed at least 50% of this study's variables for at least 50% of the assessment points (N=828), which formed the sample for the current study. This decision was supported by evidence that patients who were excluded on this basis (N=134) had a much larger amount of missing data (77.3%) on the symptom variables, compared to 6.4% only for participants included in the final sample. Patients who were excluded due to this criterion were more likely to be widowed, $\chi^2(1, N=134)=18.16, p<.0001$, to receive chemotherapy, $\chi^2(1, N=134)=39.4, p<.0001$, to have a gynaecological, $\chi^2(1, N=134)=3.90, p=.05$ or a urinary and gastrointestinal (UGI) cancer, $\chi^2(1, N=134)=7.43, p=.006$ and less likely to be married, $\chi^2(1, N=134)=5.78, p=.02$ and to receive a combination of chemotherapy, radiation and hormone therapy as adjuvant treatments, $\chi^2(1, N=134)=5.27, p=.02$. However, they were not significantly different at baseline on any of the main dependent (symptoms) variables.

Procedure

The study used a prospective longitudinal design comprising six time assessments: baseline (T1), 2 (T2), 6 (T3), 10 (T4), 14 (T5), and 18 months (T6). At T1, participants completed a battery of self-report scales within the following week and mailed it back. Then, a phone interview was conducted to complete missing data and review the most challenging items

to complete in order to increase the reliability of the data. Although patients were recruited before surgery, the majority (79.7%) completed the baseline measures after being operated because of the small time interval between the pre-operative visit and the surgery. The same procedure was used from T2 to T6, except that the questionnaires were mailed. Participants received a compensation of 20\$ CAD for each time assessment completed.

Measures

Dependent Variables

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Zigmond & Snaith, 1983). This questionnaire includes 14 items divided into two sub-scales: depression (HADS-D: 7 items) and anxiety (HADS-A: 7 items). The HADS contains no somatic items, which could be confounded with symptoms of the medical condition. The 4-point Likert scale ranges from “0” to “3”. The total for each sub-scale ranges from 0 to 21, a score of 7 or more suggesting the presence of clinical levels of depression or anxiety (A. J. Roth et al., 1998; J. Savard, Laberge, Gauthier, Ivers, & Bergeron, 1998). The French-Canadian version has psychometric qualities equivalent to those of the original English version (J. Savard, et al., 1998).

Insomnia Severity Index (ISI; Bastien, Vallières, & Morin, 2001). The ISI includes seven items which evaluate the perceived severity of: (a) difficulties falling asleep; (b) difficulties maintaining sleep; (c) early morning awakenings; (d) the degree of dissatisfaction with current sleep; (e) the degree to which sleep difficulties interfere with daytime functioning; (f) the degree to which others notice the deterioration of functioning related to the sleep problem; and (g) the level of distress or worry caused by the sleep difficulties. The 5-point Likert scale ranges from “0” (*not at all*) to “4” (*extremely*), for a total score ranging from 0 to 28. A score of 8 or more indicates clinical levels of insomnia, whereas a score of 15 or more suggests an insomnia syndrome (Blais, Gendron, Mimeault, & Morin, 1997). The French-Canadian version of the ISI was empirically validated among cancer patients (M. H. Savard, Savard, Simard, & Ivers, 2005; Smith & Trinder, 2001), with psychometric properties similar to those found in the general population (Bastien, et al., 2001).

Multidimensional Fatigue Inventory (MFI; Fillion, Gélinas, Simard, Savard, & Gagnon, 2003). The French-Canadian version used is a short form of the original MFI (Smets, et al., 1995). It contains 15 items divided into four sub-scales but only the general and physical fatigue subscale was used for this study (MFI-GENPHY; 7 items), in order to avoid the potential overlap

between other dimensions of fatigue and depression (e.g., loss of motivation). The items are evaluated on a Likert scale ranging from “0” (*not at all*) to “4” (*extremely*). The French-Canadian version of the MFI has excellent psychometric qualities (Fillion, et al., 2003).

Physical Symptoms Questionnaire (PSQ). An adaptation of the *Memorial Symptom Assessment Scale* (Portenoy, et al., 1994) was developed to assess the frequency of 19 somatic symptoms often reported by cancer patients. Each item is scored on a Likert scale, ranging from “0” (*never*) to “4” (*often*). Only the pain item was used (PSQ-P) in the current study.

Independent Variables

Demographic and cancer characteristics. Participant’s age, education level, marital, employment and socioeconomic status were collected. Information concerning current and past psychological or medical conditions and medication use were also obtained with this questionnaire. Cancer-related data (e.g., cancer site, and adjuvant treatments received) were taken from the patient’s medical record.

Statistical Analyses

Raw data were entered twice by independent assistants and were cross-validated to ensure maximal integrity. The data were examined for missing data and outliers using standard procedures (Tabachnik & Fidell, 2006). All analyses were completed using SAS 9.1.3 (SAS Institute, 2004), at a standard alpha level of 5%.

As already explained, participants who had significant missing data (n=134) were excluded from the sample. A single imputation was then performed, using the expectation maximization algorithm (P. L. Roth, 1994), which yielded a final sample of 828 participants with complete data (all five symptoms for all six assessments). Analyses of variance (ANOVAs) with repeated measures using linear mixed models were computed to investigate overall time effects for each symptom throughout the six time assessments. Afterwards, *a priori* orthogonal contrasts were conducted to determine the presence of significant differences between pairs of consecutive time assessments (T1 vs. T2, T2 vs. T3, etc.). In order to evaluate time effects by cancer sites and treatment regimens, two series of mixed-model ANOVAs with a factorial design (i.e., time X cancer site, time X treatment regimen) were computed. Then, simple effects were used to decompose significant interactions. Cancer sites were categorized in five groups: breast, prostate, gynecological, UGI, and others. The five treatment regimens were coded: “none” (i.e., surgery only, no adjuvant treatment), radiation therapy only, chemotherapy only, hormone therapy only,

and “all” (i.e., chemotherapy, radiation and hormone therapies)⁵, in order to study their unique effect and because every patient had his or her own sequence of treatments. Potential covariates (i.e., age, gender, marital status, education, number of children, number and severity of stressful life events, use of anxiolytics and antidepressant medications, use of analgesics, past psychological difficulties, medical comorbidity) were investigated for a possible inclusion in the linear mixed models. Since none of these variables had a correlation $\geq .30$ with the dependent variables (as recommended; Frigon & Laurencelle, 1993), no covariate was included.

Because of the large sample size, a substantial proportion of time effects was significant. Effect sizes (Cohen’s *ds*), which provide an index of magnitude of changes independent of the sample size, were computed in order to identify the largest changes, hence, those that were the most likely to be clinically significant. Effect sizes were categorized based on conventional criteria (Cohen, 1988): 0.20=small, 0.50=medium and 0.80=large.

Results

Demographic and Medical Characteristics

Table 1 presents the characteristics of the study sample at baseline (N=828). The French-Canadian participants were 56.9 years old on average and most of them were women (68.8%). The most frequent cancer sites were breast (49.4%) and prostate (28.3%) and most commonly patients had localized disease (i.e., stage I or II: 73.7%). Surgery only (40.8%) and the combination of chemotherapy, radiation and hormone therapies (“all” group; 18.0%) were the most common treatment regimens received. The majority of chemotherapy treatments were administered between 2 to 6 weeks following T1 (median duration of 14 weeks), between 7 to 23 weeks following T1 for radiation therapy (median duration of 5 weeks) and between 18 to 28 weeks following T1 for hormone therapy (median duration of 57 weeks).

General Evolution of Symptoms

Table 2 presents mean scores obtained for each scale across the six time assessments. Despite a global time effect found for each symptom (all $ps \leq .0001$), only the reduction of anxiety from T1 to T2 was of a medium magnitude ($d = -0.58$), while all other changes were less than a small magnitude (ds between 0.001 and -0.19). Most significant changes detected by orthogonal contrasts were observed in the first 10 months of the study (from T1 to T4; see

⁵ The 223 patients receiving other combinations of treatment were therefore excluded from these comparisons.

subscripts in Table 3). Interestingly, mean HADS-A scores exceeded the clinical cutoff score (score ≥ 7) at T1 only, whereas depression scores never did. ISI scores were in the clinical range (score ≥ 8) at T1 and T2 only.

Evolution of Symptoms by Cancer Sites

Main Effects

Significant differences between cancer sites were found for all symptoms. Prostate cancer patients reported lower anxiety (all $ps \leq .05$; Figure 1) and fatigue (all $ps \leq .01$) levels than breast, gynaecological and UGI cancer patients throughout the duration of the study. They also showed lower levels of insomnia (all $ps \leq .01$) and pain (all $ps \leq .05$) compared to patients with breast, gynaecological and “other” cancer types. UGI cancer patients had higher levels of depression compared to breast and prostate cancer patients (all $ps \leq .05$).

Interaction Effects

Table 3 presents the results of interaction (cancer site X time) and simple effects, between each time assessment, within each cancer site. A significant interaction effect was found for all symptoms. Despite several significant time effects (25 out of 125; subscripts in Table 3), only two changes were at least of a small magnitude. Namely, women with breast or gynaecological cancer exhibited a small reduction of anxiety symptoms from T1 to T2 ($ds = -0.27$ and -0.30 , respectively; Figure 1 and brackets in Table 3).

Evolution of Symptoms by Adjuvant Treatments

Main Effects

Over time, patients receiving no adjuvant therapy (“none” group) reported significantly lower levels of anxiety and pain than patients treated by radiation therapy and those of the “all” group (all $ps < .05$). Patients of the “none” group also showed significantly lower insomnia scores than patients of the chemotherapy and the “all” groups (all $ps < .05$; left part of Figure 2). Also, patients from the “none” group displayed lower levels of fatigue, compared with all other groups except the hormone therapy group (all $ps < .05$; middle part of Figure 2). No significant differences were found on the severity of depressive symptoms across treatment regimens.

Interaction Effects

Table 4 presents findings of interaction (treatment X time) and simple effects, between each time assessment, within each treatment regimen. An interaction effect was found for all

symptoms except pain. Among time effects computed, 16.8% (21 out of 125) were significant (subscripts in Table 4).

Calculation of effect sizes revealed numerous important changes (i.e., $d \geq .20$; brackets in Table 4), including some time effects that were not statistically significant. A decline in anxiety symptoms of a medium magnitude was found in all groups between T1 and T2 (d s from -0.45 to -0.66), and of a small magnitude between T5 and T6 for hormone and radiation therapy groups (d s = -0.28 and -0.22, respectively; these last two were not statistically significant). Important changes in depression and insomnia scores were mostly found in the chemotherapy group (depression: increase of $d=0.20$ between T2 and T3, increase of $d=0.38$ between T4 and T5, and decrease of $d=-0.49$ between T5 and T6; insomnia: increase of $d=0.31$ between T1 and T2, decrease of $d=-0.71$ between T2 and T3, increase of $d=0.28$ between T3 and T4, increase of $d=0.21$ between T4 and T5, and decrease of $d=-0.56$ between T5 and T6). However, it should be noted that only the largest changes (i.e., decrease of $d=-0.71$ between T2 and T3 and of $d=-0.56$ between T5 and T6) were statistically significant in this group. Furthermore, patients in the radiation therapy and the “all” groups showed small decreases in their depressive symptoms at the beginning of the study ($d=-0.30$ between T1 and T2, and $d=-0.20$ between T2 and T3, respectively). In addition, patients treated by hormone therapy reported small reductions in their sleep difficulties early in the study, but which were not statistically significant ($d=-0.29$ between T1 and T2, $d=-0.20$ between T2 and T3). For fatigue symptoms, effect sizes only revealed a small increase from T1 to T2 ($d=0.37$), followed by a small decrease between T3 and T4 ($d=-0.24$; Figure 3) in the “all” group. For pain (right part of Figure 2), patients from the “none” group showed a small decrease in their symptoms between T1 and T2 ($d=-0.20$), while patients treated by chemotherapy reported a small (although not statistically significant) increase for this same period of time ($d=0.27$). Patients receiving radiation therapy exhibited a small and transient augmentation in their symptoms of pain between T2 and T3 ($d=0.22$; not statistically significant) and between T3 and T4 ($d=-0.23$; statistically significant), whereas patients treated by hormone therapy exhibited a small increase between T4 and T5 ($d=0.29$; not statistically significant).

Discussion

The goals of this longitudinal study were to assess, over an 18-month period, the evolution of anxiety, depression, insomnia, fatigue and pain, and investigate differences between cancer sites and treatment regimens. Effect sizes indicated a change of a moderate magnitude

only on anxiety symptoms, a reduction which occurred within the first two months following surgery. All other changes that were statistically significant (probably because of the large sample size and strong statistical power) were below a small magnitude, which questions their clinical significance. Nonetheless, the orthogonal contrasts showed that depression, anxiety and insomnia symptoms generally decreased in the first 10 months following the peri-operative period and then, remained stable for the next eight months. All together, these results may indicate a progressive psychological adjustment to the disease. Indeed, the cancer diagnosis and surgery, which occurred soon before the study baseline, are recognized as significant stressors (Ballenger, et al., 2001; Berger, et al., 2007; Evans, Connor Gorber, Spence, & Will, 2005b). It is important to remember that, in most patients (79.7%), the measures were completed following the surgery. Hence, because of the general reduction that was observed in the following months, it may be presumed that scores on all symptoms would have been even higher if the measures had been completed at pre-surgery.

This study revealed a few differences in the evolution of symptoms as a function of cancer sites: only a reduction in anxiety levels between T1 and T2 in breast and gynecological cancer patients were at least of a small magnitude according to effect sizes. Interestingly, their anxiety scores at baseline were higher than those of other cancer sites, which is consistent with our initial hypothesis postulating higher levels of symptoms in breast cancer patients. The finding that women with gynecological cancer had the same pattern of results raises a possible gender effect. However, given that most investigations have failed to find major differences between men and women on various symptoms (e.g., A. M. Chen, et al., 2008; Pirl, 2004; Servaes, et al., 2002), other explanations than gender should be sought. In our sample, breast and gynecological cancer patients were younger than patients with other cancer sites. Contextual differences (e.g., impact on life goals) associated with younger age may better explain these differences. This study also showed that prostate cancer patients exhibited lower levels of anxiety, insomnia, fatigue and pain throughout the duration of the study, which could be explained by the fact that most of them received no adjuvant treatments (88% were treated by radical prostatectomy only) and had a better prognosis in general (i.e., 61% with a stage II cancer).

With regard to the possible influence of treatment regimens, effect sizes obtained revealed changes of small to large magnitude in depression and insomnia symptoms in the

chemotherapy group during the study. There was also an augmentation of a small magnitude of fatigue levels in the first two months of the study for the “all” group, which coincided with the administration of at least one adjuvant treatment in 53.6% of the patients. Furthermore, the fatigue scores decreased between the 6- and 10-month evaluations in this group, which corresponded to the end of chemotherapy or radiation therapy for many patients in this sample (only 3.4% and 9.8%, respectively, were still receiving these treatments). These results are consistent with our hypothesis that physical symptom levels rise with the administration of adjuvant treatments and fade out thereafter (e.g., Barker, et al., 2009; Genitz, et al., 2010; Schwartz, et al., 2000). Other results indicated that patients treated by surgery only consistently showed lower levels of all symptoms except depression. Likewise, patients who received a combination of chemotherapy, radiation and hormone therapy (i.e., the “all” group) displayed levels of anxiety, insomnia, fatigue and pain symptoms that were statistically superior to those displayed by patients treated by surgery only. These differences may be explained by their combined side effects, but also by the additional emotional burden and anticipation associated with each new treatment being administered (Evans, et al., 2005b).

This study has several strengths. First, the large population-based sample size contributed to maximizing the generalization of the findings, while the use of reliable and valid questionnaires enhanced the study’s internal validity. Second, prospective, repeated measures at specific points in time over an 18-month period allowed us to characterize the natural evolution of symptoms during and after treatment. Third, the investigation of symptom trajectories across cancer sites and treatment regimens allowed the identification of some possible risk factors. Nevertheless, there are limitations to this study. First, despite the large sample size, some subgroups remained underrepresented, resulting in some cases in the impossibility of studying them as a separate group (e.g., head and neck cancer). Second, because the time points were fixed in time, independently of when treatments were administered for each patient, it was impossible to assess the temporal coincidence between treatment initiation/ending and symptom aggravation/improvement. Third, because of the large sample size, numerous significant differences were obtained that may not be clinically significant. However, the calculation of effect sizes to document “important changes” helped to resolve that issue.

Although they need to be replicated, findings of this population-based research add to those that have been found in previous studies and have several implications. From a clinical

point of view, these findings suggest critical periods in the disease trajectory when patients are more vulnerable and would need more psychological support to maintain their quality of life. The first few months following the surgery appear to be an important window of opportunity for offering an intervention, when clinical levels of psychological symptoms are reported by the highest proportion of cancer patients. Moreover, it would appear that specific sleep interventions should be offered more systematically at the perioperative period, given the high probability that clinical levels of insomnia will persist over time, especially during chemotherapy. Fatigue symptoms should also be closely monitored and managed, as soon as adjuvant treatments are started, especially in patients receiving a combination of them. The results from this study also call for the development of specific psychological interventions for particular groups of patients. Women with breast and gynaecological cancer experience high levels of anxiety at the perioperative period. Although a natural remission of these symptoms is likely, psychoeducational interventions such as promoting the use of active coping strategies could be useful for these women in preventing the persistence of their symptoms. In addition, a systematic screening procedure for depressive symptoms appears to be particularly relevant for UGI cancer patients. From an empirical standpoint, more research is needed on the factors explaining variations in severity levels of cancer symptoms, such as biological, psychological and environmental factors. Additional research is also needed on symptom clusters, given that many cancer patients experience a combination of symptoms.

Disclosures

The authors report no conflicts of interest.

References

- Ahlberg, K., Ekman, T., & Gaston-Johansson, F. (2005). The experience of fatigue, other symptoms and global quality of life during radiotherapy for uterine cancer. *International Journal of Nursing Studies*, 42(4), 377-386.
- Ballenger, J. C., Davidson, J. R., Lecrubier, Y., Nutt, D. J., Jones, R. D., & Berard, R. M. (2001). Consensus statement on depression, anxiety, and oncology. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 Suppl 8, 64-67.
- Barker, C. L., Routledge, J. A., Farnell, D. J., Swindell, R., & Davidson, S. E. (2009). The impact of radiotherapy late effects on quality of life in gynaecological cancer patients. *British Journal of Cancer*, 100(10), 1558-1565. doi: 6605050 [pii] 10.1038/sj.bjc.6605050
- Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, 2(4), 297-307. doi: S1389945700000654 [pii]
- Berger, A. M., Sankaranarayanan, J., & Watanabe-Galloway, S. (2007). Current methodological approaches to the study of sleep disturbances and quality of life in adults with cancer: A systematic review. *Psycho-oncology*, 16(5), 401-420.
- Blais, F. C., Gendron, L., Mimeault, V., & Morin, C. M. (1997). Évaluation de l'insomnie: Validation de trois questionnaires. *L'Encéphale*, 23(6), 447-453.
- Butt, Z., Wagner, L. I., Beaumont, J. L., Paice, J. A., Straus, J. L., Peterman, A. H., et al. (2008). Longitudinal screening and management of fatigue, pain, and emotional distress associated with cancer therapy. *Support Care Cancer*, 16(2), 151-159.
- Byar, K. L., Berger, A. M., Bakken, S. L., & Cetak, M. A. (2006). Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms, and quality of life. *Oncology Nursing Forum*, 33(1), E18-26.
- Canadian Cancer Society. (2011). *Canadian Cancer Statistics*. Toronto: Canadian Cancer Society.
- Carlson, L. E., & Bultz, B. D. (2003). Cancer distress screening: Needs, models, and methods. *Journal of Psychosomatic Research*, 55(5), 403-409.

- Chen, A. M., Jennelle, R. L., Grady, V., Tovar, A., Bowen, K., Simonin, P., et al. (2008). Prospective study of psychosocial distress among patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 187-193.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.). Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- de Graeff, A., de Leeuw, J. R., Ros, W. J., Hordijk, G. J., Blijham, G. H., & Winnubst, J. A. (2000). Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*, 110(1), 98-106.
- Dhruva, A., Dodd, M., Paul, S. M., Cooper, B. A., Lee, K., West, C., et al. (2010). Trajectories of fatigue in patients with breast cancer before, during, and after radiation therapy. *Cancer Nursing*, 33(3), 201-212. doi: 10.1097/NCC.0b013e3181c75f2a
- Esther Kim, J. E., Dodd, M. J., Aouizerat, B. E., Jahan, T., & Miaskowski, C. (2009). A review of the prevalence and impact of multiple symptoms in oncology patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37(4), 715-736. doi: S0885-3924(08)00461-2 [pii] 10.1016/j.jpainsymman.2008.04.018
- Evans, W. K., Connor Gorber, S. K., Spence, S. T., & Will, B. P. (2005). Health state descriptions for Canadians: Cancers. In S. Canada (Ed.), *n^o 82-619-MIE2005001*. Ottawa: Statistics Canada.
- Fillion, L., Gélinas, C., Simard, S., Savard, J., & Gagnon, P. (2003). Validation evidence for the French Canadian adaptation of the Multidimensional Fatigue Inventory as a measure of cancer-related fatigue. *Cancer Nursing*, 26(2), 143-154.
- Fiorentino, L., & Ancoli-Israel, S. (2007). Sleep dysfunction in patients with cancer. *Current Treatment Options in Neurology*, 9(5), 337-346.
- Frigon, J.-Y., & Laurencelle, L. (1993). Analysis of covariance: A proposed algorithm. *Educational and Psychological Measurement*, 53(1), 1-18.
- Geinitz, H., Thamm, R., Scholz, C., Heinrich, C., Prause, N., Kerndl, S., et al. (2010). Longitudinal analysis of quality of life in patients receiving conformal radiation therapy for prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 186(1), 46-52. doi: 10.1007/s00066-009-2023-7

- Geinitz, H., Zimmermann, F. B., Stoll, P., Thamm, R., Kaffenberger, W., Ansorg, K., et al. (2001). Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 51(3), 691-698.
- Goodell, T. T., & Nail, L. M. (2005). Operationalizing symptom distress in adults with cancer: A literature synthesis. *Oncology Nursing Forum*, 32(2), E42-47.
- Hartl, K., Engel, J., Herschbach, P., Reinecker, H., Sommer, H., & Friese, K. (2010). Personality traits and psychosocial stress: Quality of life over 2 years following breast cancer diagnosis and psychological impact factors. *Psycho-oncology*, 19(2), 160-169. doi: 10.1002/pon.1536
- Hickok, J. T., Morrow, G. R., Roscoe, J. A., Mustian, K., & Okunieff, P. (2005). Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 30(5), 433-442.
- Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Morrow, G. R. (2007). Cancer-related fatigue: The scale of the problem. *Oncologist*, 12 Suppl 1, 4-10.
- Honea, N., Brant, J., & Beck, S. L. (2007). Treatment-related symptom clusters. *Seminars in Oncology Nursing*, 23(2), 142-151.
- Kenefick, A. L. (2006). Patterns of symptom distress in older women after surgical treatment for breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 33(2), 327-335.
- Klee, M., & Machin, D. (2001). Health-related quality of life of patients with endometrial cancer who are disease-free following external irradiation. *Acta Oncologica*, 40(7), 816-824.
- Marchand, V., Bourdin, S., Charbonnel, C., Rio, E., Munos, C., Campion, L., et al. (2010). No impairment of quality of life 18 months after high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer: A prospective study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 77(4), 1053-1059. doi: S0360-3016(09)00933-X [pii] 10.1016/j.ijrobp.2009.06.024
- Massie, M. J. (2004). Prevalence of depression in patients with cancer. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs.*, 32, 57-71.

- National Institutes of Health. (2002). NIH State-of-the-Science Statement on symptom management in cancer: Pain, depression, and fatigue. *NIH Consensus and State-of-the-Science Statements*, 19(4), 1-29.
- Palesh, O. G., Roscoe, J. A., Mustian, K. M., Roth, T., Savard, J., Ancoli-Israel, S., et al. (2010). Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *Journal of Clinical Oncology*, 28(2), 292-298. doi: JCO.2009.22.5011 [pii] 10.1200/JCO.2009.22.5011
- Pirl, W. F. (2004). Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs.*, 32, 32-39. doi: 10.1093/jncimonographs/lgh026 2004/32/32 [pii]
- Portenoy, R. K., Thaler, H. T., Kornblith, A. B., Lepore, J. M., Friedlander-Klar, H., Kiyasu, E., et al. (1994). The Memorial Symptom Assessment Scale: An instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *European Journal of Cancer*, 30A(9), 1326-1336.
- Potter, J., & Higginson, I. J. (2004). Pain experienced by lung cancer patients: A review of prevalence, causes and pathophysiology. *Lung Cancer*, 43(3), 247-257.
- Prue, G., Rankin, J., Allen, J., Gracey, J., & Cramp, F. (2006). Cancer-related fatigue: A critical appraisal. *European Journal of Cancer*, 42(7), 846-863.
- Reich, M., Lesur, A., & Perdrizet-Chevallier, C. (2008). Depression, quality of life and breast cancer: A review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment*, 110(1), 9-17.
- Roth, A. J., Kornblith, A. B., Batel-Copel, L., Peabody, E., Scher, H. I., & Holland, J. C. (1998). Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: A pilot study. *Cancer*, 82(10), 1904-1908.
- Roth, P. L. (1994). Missing data: A conceptual review for applied psychologists. *Personnel Psychology*, 47(3), 537-560.
- SAS Institute. (2004). *SAS/STAT 9.1 User's Guide*. Cary, NC: SAS Institute.
- Savard, J., Ivers, H., Villa, J., Caplette-Gingras, A., & Morin, C. M. (2011). Natural course of insomnia comorbid with cancer: An 18-month longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(26), 3580-3586.

- Savard, J., Laberge, B., Gauthier, J. G., Ivers, H., & Bergeron, M. G. (1998). Evaluating anxiety and depression in HIV-infected patients. *Journal of Personality Assessment*, 71(3), 349-367.
- Savard, J., Villa, J., Ivers, H., Simard, S., & Morin, C. M. (2009). Prevalence, natural course, and risk factors of insomnia comorbid with cancer over a 2-month period. *Journal of Clinical Oncology*, 27(31), 5233-5239. doi: JCO.2008.21.6333 [pii] 10.1200/JCO.2008.21.6333
- Savard, M. H., Savard, J., Simard, S., & Ivers, H. (2005). Empirical validation of the Insomnia Severity Index in cancer patients. *Psycho-oncology*, 14(6), 429-441.
- Schwartz, A. L., Nail, L. M., Chen, S., Meek, P., Barsevick, A. M., King, M. E., et al. (2000). Fatigue patterns observed in patients receiving chemotherapy and radiotherapy. *Cancer Investigation*, 18(1), 11-19.
- Servaes, P., Verhagen, C., & Bleijenberg, G. (2002). Fatigue in cancer patients during and after treatment: Prevalence, correlates and interventions. *European Journal of Cancer*, 38(1), 27-43.
- Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*, 39(3), 315-325.
- Smith, S., & Trinder, J. (2001). Detecting insomnia: Comparison of four self-report measures of sleep in a young adult population. *Journal of Sleep Research*, 10(3), 229-235. doi: 262 [pii]
- Stone, P., Richards, M., A'Hern, R., & Hardy, J. (2001). Fatigue in patients with cancers of the breast or prostate undergoing radical radiotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 22(6), 1007-1015.
- Tabachnik, B., & Fidell, L. (2006). *Using multivariate statistics* (5 ed.). Boston, MA: Allyn & Bacon.
- Vahdaninia, M., Omidvari, S., & Montazeri, A. (2010). What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 45(3), 355-361. doi: 10.1007/s00127-009-0068-7

- van den Beuken-van Everdingen, M. H., de Rijke, J. M., Kessels, A. G., Schouten, H. C., van Kleef, M., & Patijn, J. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology*, *18*(9), 1437-1449. doi: mdm056 [pii] 10.1093/annonc/mdm056
- Wagner, L. I., & Cella, D. (2004). Fatigue and cancer: Causes, prevalence and treatment approaches. *British Journal of Cancer*, *91*(5), 822-828.
- Yan, H., & Sellick, K. (2004). Symptoms, psychological distress, social support, and quality of life of Chinese patients newly diagnosed with gastrointestinal cancer. *Cancer Nursing*, *27*(5), 389-399.
- Zaza, C., & Baine, N. (2002). Cancer pain and psychosocial factors: A critical review of the literature. *Journal of Pain and Symptom Management*, *24*(5), 526-542.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(6), 361-370.

Table 1. *Characteristics of participants at baseline (N = 828)*

Characteristics	<i>M (SD)</i>	<i>n (%)</i>
Age (years; range: 23 – 79)	56.9 (9.8)	
Gender (women)		567 (68.8)
Marital status (<i>n</i> = 824)		
Married/cohabitating		567 (68.8)
Single		87 (10.6)
Separated/divorced/widowed		170 (20.6)
Education (<i>n</i> = 816)		
Primary school or less		54 (6.6)
High school		340 (41.7)
College		210 (25.7)
University degree		212 (26.0)
Annual family income in Canadian dollars (<i>n</i> = 700)		
Less than \$20 000		112 (16.0)
\$20 001 to \$40 000		230 (32.9)
\$40 001 to \$60 000		144 (20.6)
\$60 001 to \$80 000		109 (15.6)
\$80 001 and more		105 (15.0)
Current occupation (<i>n</i> = 822)		
Working (full/part time)		325 (39.5)
Domestic work		35 (4.3)
Sick leave		116 (14.1)
Retired		322 (39.2)
Unemployed		24 (2.9)
Time since initial diagnosis (months; <i>n</i> = 810; range: 0,1 – 7,1)	2.2 (1.9)	
Cancer site		
Breast		409 (49.4)
Prostate		234 (28.3)
Gynaecologic		89 (10.8)
Urinary and gastro-intestinal		52 (6.3)

Other	44 (5.3)
Cancer stage	
0	37 (4.5)
I	296 (35.8)
II	314 (37.9)
III	143 (17.3)
IV ¹	20 (2.4)
Unspecified	18 (2.2)
Adjuvant treatments received (<i>n</i> = 826; during the entire study)	
None (surgery only)	337 (40.8)
Radiation therapy	73 (8.8)
Chemotherapy	18 (2.2)
Hormone therapy	28 (3.4)
Radiation therapy and chemotherapy combined	71 (8.6)
Radiation and hormone therapies combined	138 (16.7)
Chemotherapy and hormone therapy combined	12 (1.5)
Radiation therapy, chemotherapy and hormone therapy (all)	149 (18.0)
Medical comorbidity ² (<i>n</i> = 827)	
Any	457 (55.3)
Cholesterol	178 (21.5)
Diabetes	72 (8.7)
Thyroid disorders	68 (8.2)
Hypertension / heart disease	246 (29.8)
Arthritis	97 (11.7)
Epilepsy	7 (0.9)
Hypoglycemia	2 (0.2)
Osteoporosis	44 (5.3)
Respiratory difficulties	25 (3.0)
Intestinal disorders	10 (1.2)
Fibromyalgia	10 (1.2)
Other	17 (2.1)

Notes. ¹ All of the patients with stage IV cancer were included because they did not have distant metastases; ² some patients did not have medical comorbidity, whereas others had more than one comorbid condition.

Table 2. Mean scores, standard errors (SE) and time effects obtained for each symptom

Symptoms	Time (months)						Time effects	
	T1 (0)	T2 (2)	T3 (6)	T4 (10)	T5 (14)	T6 (18)	F (5, 4135)	p
Anxiety (HADS-A) (SE = 0.13)	7.62 _a	5.50 _b	5.46 _b	5.16 _c	5.08 _c	4.90 _c	159.99	< .0001
Depression (HADS-D) (SE = 0.10)	3.50 _a	3.17 _b	2.88 _c	2.62 _d	2.61 _d	2.55 _d	32.47	< .0001
Insomnia (ISI) (SE = 0.19)	8.86 _a	8.78 _a	7.69 _b	7.04 _c	7.04 _c	6.73 _c	52.19	< .0001
Fatigue (MFI-GENPHY) (SE = 0.02)	1.53 _a	1.68 _b	1.65 _b	1.57 _c	1.57 _c	1.57 _c	11.05	< .0001
Pain (PSQ-P) (SE = 0.05)	1.22 _a	1.14 _a	1.29 _b	1.30 _b	1.38 _b	1.53 _c	10.76	< .0001

Notes. Mean scores with different subscripts are significantly different ($ps \leq .01$) according to orthogonal contrasts. HADS-A = Anxiety subscale of the *Hospital Anxiety and Depression Scale*; HADS-D = Depression subscale of the *Hospital Anxiety and Depression Scale*; ISI = *Insomnia Severity Index*; MFI-GENPHY = General and physical fatigue subscale of the *Multidimensional Fatigue Inventory*; PSQ-P = Pain item of the *Physical Symptoms Questionnaire*. 825 patients (99.6%) completed T1, 810 patients (97.8%) completed T2, 808 patients (97.6%) completed T3, 772 patients (93.2%) completed T4, 737 patients (89.0%) completed T5, 716 patients (86.5%) completed T6.

Table 3. Mean scores (M) obtained for each symptom at each time assessment by cancer site

	Breast (n = 409)	Prostate (n = 234)	Gynaecologic (n = 89)	UGI (n = 52)	Other (n = 44)
Anxiety (M)					
0 month (T1)	8.45 _a	6.05 _a	8.35 _a	7.48 _a	6.95 _a
2 months (T2)	5.99 _b	4.47 _b	5.60 _b	6.00 _b	5.70 _b
6 months (T3)	5.82 _b	4.74 _b	5.44 _b	5.58 _b	5.77 _b
10 months (T4)	5.46 _c	4.27 _c	5.53 _b	6.02 _b	5.34 _b
14 months (T5)	5.25 _c	4.50 _c	5.18 _b	5.77 _b	5.55 _b
18 months (T6)	5.12 _c	4.27 _c	5.01 _b	5.54 _b	5.23 _b
Interaction	$F(20,4115) = 2.90, p < .0001$				
Depression (M)					
0 month (T1)	3.45 _a	3.03 _a	4.20 _a	4.81 _a	3.59 _a
2 months (T2)	3.26 _a	2.79 _a	3.13 _b	3.94 _b	3.48 _a
6 months (T3)	2.88 _b	2.68 _a	3.13 _b	3.29 _b	2.98 _a
10 months (T4)	2.46 _c	2.59 _a	2.83 _b	3.62 _b	2.75 _a
14 months (T5)	2.32 _c	2.74 _a	2.57 _b	3.60 _b	3.52 _b
18 months (T6)	2.27 _c	2.71 _a	2.54 _b	3.52 _b	3.18 _b
Interaction	$F(20,4115) = 2.83, p < .0001$				
Insomnia (M)					
0 month (T1)	10.16 _a	6.53 _a	9.57 _a	8.23 _a	8.50 _a
2 months (T2)	9.68 _a	7.10 _a	9.06 _a	8.50 _a	9.05 _a
6 months (T3)	8.57 _b	5.85 _b	7.94 _b	7.98 _a	8.43 _a
10 months (T4)	7.76 _c	5.48 _b	7.65 _b	7.06 _a	7.34 _a
14 months (T5)	7.40 _c	6.09 _b	6.84 _b	7.31 _a	8.82 _b
18 months (T6)	7.20 _c	5.56 _b	7.01 _b	6.98 _a	7.64 _b
Interaction	$F(20,4115) = 2.47, p = .0003$				
Fatigue (M)					
0 month (T1)	1.38 _a	1.24 _a	1.57 _a	1.60 _a	1.46 _a
2 months (T2)	1.48 _b	1.32 _b	1.50 _a	1.55 _a	1.48 _a
6 months (T3)	1.45 _b	1.25 _c	1.42 _a	1.48 _a	1.43 _a

10 months (T4)	1.34 _c	1.22 _c	1.39 _a	1.45 _a	1.41 _a
14 months (T5)	1.30 _c	1.27 _c	1.32 _a	1.58 _a	1.40 _a
18 months (T6)	1.28 _c	1.24 _c	1.35 _a	1.53 _a	1.40 _a
Interaction	$F(20,4115) = 2.71, p < .0001$				
Pain (M)					
0 month (T1)	1.29 _a	0.89 _a	1.49 _a	1.38 _a	1.50 _a
2 months (T2)	1.37 _a	0.81 _a	1.04 _b	0.71 _b	1.52 _a
6 months (T3)	1.56 _b	0.88 _a	1.26 _b	0.75 _b	1.61 _a
10 months (T4)	1.50 _b	0.95 _a	1.28 _b	1.12 _b	1.64 _a
14 months (T5)	1.54 _b	1.04 _a	1.41 _b	1.27 _b	1.73 _a
18 months (T6)	1.66 _b	1.30 _b	1.51 _b	1.52 _b	1.52 _a
Interaction	$F(20,4115) = 1.64, p = .0358$				

Notes. UGI = urinary and gastrointestinal. Mean scores (M) with different subscripts are significantly different based on simple effects, between times, within each group (cancer sites). Brackets represent effect sizes: dotted brackets = small changes ($d = 0.20$); plain brackets = medium changes ($d = 0.50$); bold brackets = large changes ($d = 0.80$).

Table 4. Mean scores (M) obtained for each symptom at each time assessment by adjuvant treatments

	None (n = 337)	Chemotherapy (n = 18)	Hormone therapy (n = 28)	Radiation therapy (n = 73)	All (n = 149)
Anxiety (M)					
0 month (T1)	6.59 _a	7.33 _a	7.42 _a	8.49 _a	8.34 _a
2 months (T2)	4.79 _b	5.67 _b	5.21 _b	6.04 _b	6.12 _b
6 months (T3)	4.86 _b	6.06 _b	4.82 _b	6.38 _b	5.71 _b
10 months (T4)	4.69 _b	6.61 _b	4.86 _b	5.99 _b	5.31 _b
14 months (T5)	4.66 _b	6.67 _b	5.14 _b	6.12 _b	4.91 _b
18 months (T6)	4.48 _b	6.44 _b	4.14 _b	5.62 _b	5.04 _b
Interaction	$F(20,3000) = 2.36, p = .0006$				
Depression (M)					
0 month (T1)	3.38 _a	3.72 _a	2.89 _a	4.03 _a	3.45 _a
2 months (T2)	2.93 _b	3.28 _a	2.43 _a	2.95 _b	3.84 _a
6 months (T3)	2.72 _b	3.67 _a	2.04 _a	2.97 _b	3.22 _b
10 months (T4)	2.66 _b	3.72 _a	2.39 _a	2.71 _b	2.76 _c
14 months (T5)	2.74 _b	4.44 _a	2.68 _a	2.68 _b	2.36 _c
18 months (T6)	2.64 _b	3.94 _a	2.57 _a	2.78 _b	2.29 _c
Interaction	$F(20,3000) = 2.93, p < .0001$				
Insomnia (M)					
0 month (T1)	7.28 _a	10.17 _a	9.00 _a	9.00 _a	10.83 _a
2 months (T2)	7.53 _a	11.83 _a	7.71 _a	8.81 _a	9.89 _b
6 months (T3)	6.50 _b	8.06 _b	6.36 _a	8.40 _a	9.09 _b
10 months (T4)	5.97 _b	9.33 _b	6.25 _a	7.32 _a	8.14 _c
14 months (T5)	6.38 _b	10.11 _b	6.04 _a	6.84 _a	7.70 _c
18 months (T6)	5.96 _b	7.55 _c	5.18 _a	7.23 _a	7.40 _c
Interaction	$F(20,3000) = 2.12, p = .0025$				
Fatigue (M)					
0 month (T1)	1.33 _a	1.64 _a	1.29 _a	1.48 _a	1.34 _a
2 months (T2)	1.36 _a	1.59 _a	1.27 _a	1.48 _a	1.51 _b

6 months (T3)	1.27 _b	1.54 _a	1.21 _a	1.48 _a	1.52 _b]
10 months (T4)	1.28 _b	1.71 _a	1.18 _a	1.34 _b	1.33 _c]
14 months (T5)	1.30 _b	1.66 _a	1.18 _a	1.34 _b	1.28 _c
18 months (T6)	1.27 _b	1.57 _a	1.21 _a	1.32 _b	1.27 _c
Interaction	$F(20,3000) = 2.86, p < .0001$				

Pain (M)					
0 month (T1)	1.10 _a]	1.17 _a]	1.00 _a	1.19 _a	1.39 _a
2 months (T2)	0.83 _b]	1.50 _a]	1.18 _a	1.38 _a]	1.36 _a
6 months (T3)	0.96 _b	1.78 _a	1.00 _a	1.70 _a]	1.56 _a
10 months (T4)	1.10 _b	1.39 _a	0.82 _a]	1.26 _b	1.58 _a
14 months (T5)	1.17 _b	2.17 _b	1.32 _a	1.47 _b	1.52 _a
18 months (T6)	1.33 _b	2.06 _b	1.14 _a	1.74 _b	1.66 _a
Interaction	$F(20,3000) = 1.43, p = .0960$				

Notes. None = no adjuvant treatment after surgery; All = combination of chemotherapy, radiation therapy and hormone therapy. Mean scores (M) with different subscripts are significantly different based on simple effects, between times, within each group (adjuvant treatments regimens). Brackets represent effect sizes: dotted brackets = small changes ($d = 0.20$); plain brackets = medium changes ($d = 0.50$); bold brackets = large changes ($d = 0.80$).

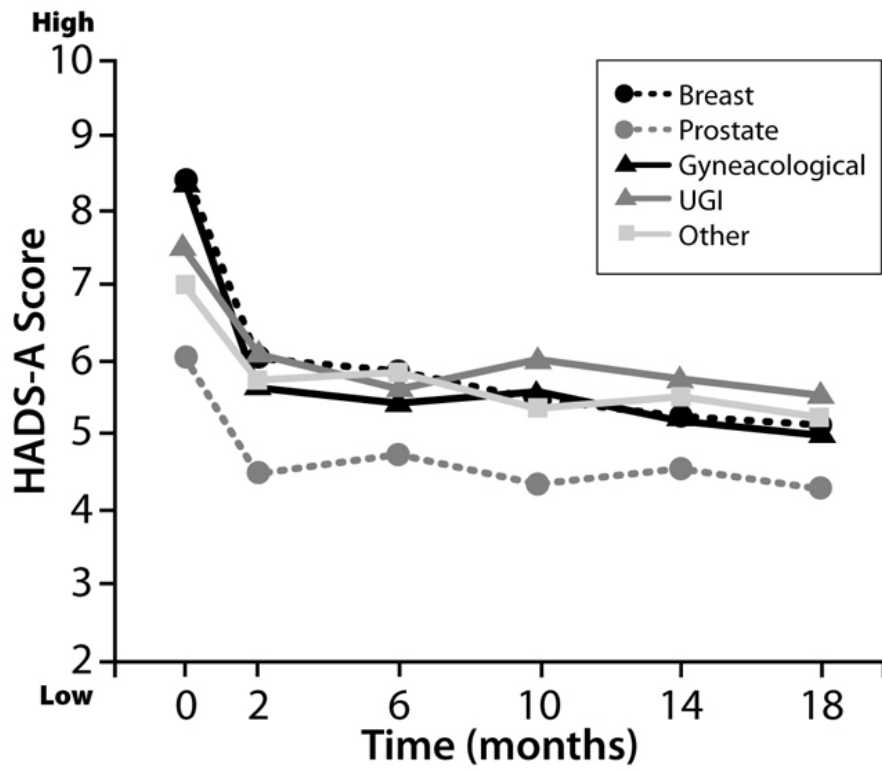


Figure 1. Evolution of anxiety scores by cancer site.

Note. UGI = urinary and gastrointestinal.

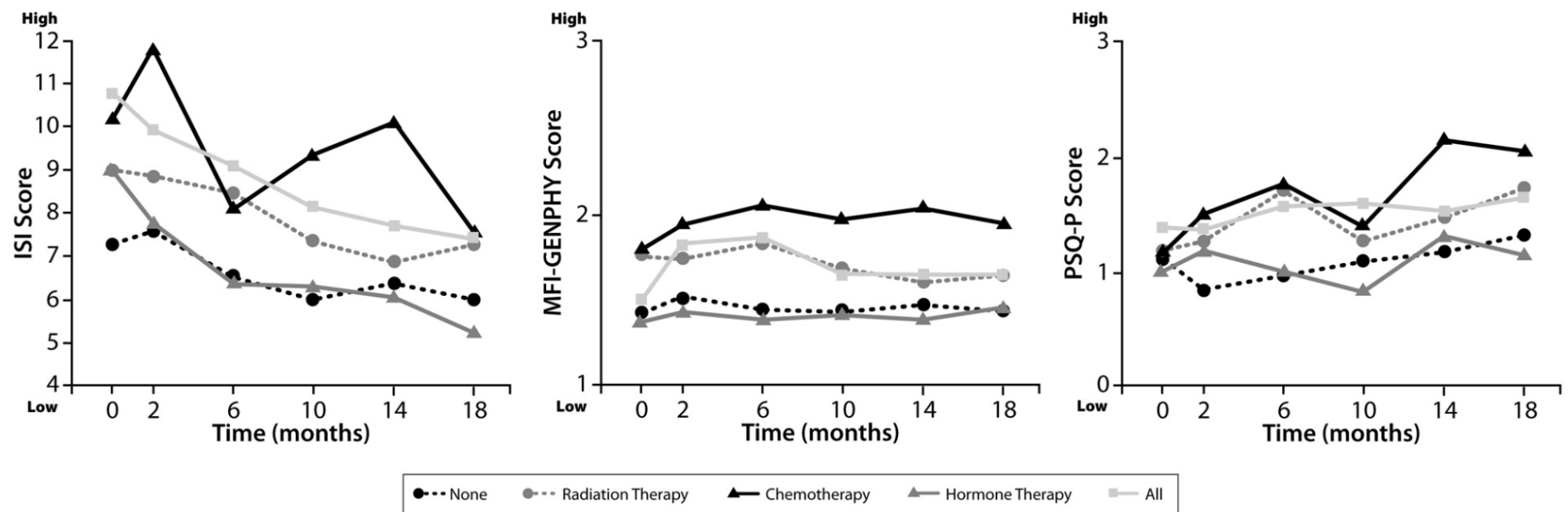


Figure 2. Evolution of insomnia, fatigue and pain scores by treatment regimens.

Note. None = no adjuvant treatment, All = combination of chemotherapy, radiotherapy and hormone therapy.

ARTICLE 2 : CHANGEMENTS LONGITUDINAUX DES PROFILS SYMPTOMATOLOGIQUES DE PATIENTS

Cette étude prospective investigate la présence de profils chez 828 patients atteints d'un cancer non métastatique, qui ont complété divers questionnaires à la période péri-opératoire (T1), et 2 (T2), 6 (T3), 10 (T4), 14 (T5) et 18 (T6) mois plus tard. Entre cinq et huit profils de patients ont été obtenus selon les temps de mesure. Le profil «Faible niveau de symptômes» était le plus fréquent, alors qu'un profil composé de nausées et vomissements prédominants était le moins commun. Les patients atteints d'un cancer de la prostate ou ceux traités par chirurgie seulement étaient retrouvés en proportion plus importante dans le profil «Faible niveau de symptômes». Les femmes atteintes d'un cancer du sein étaient plus susceptibles d'avoir un profil de niveau modéré avec des sueurs nocturnes prédominantes. Les profils caractérisés par un niveau faible de symptômes étaient associés à une meilleure qualité de vie, alors que les profils présentant des niveaux élevés de symptômes psychologiques étaient liés à un moins bon fonctionnement. Le nombre de profils semble donc varier durant la trajectoire de soins oncologiques. Certains profils seraient associés à des niveaux plus faibles de qualité de vie et de fonctionnement, méritant ainsi davantage d'attention de la part des professionnels.

Longitudinal Changes in Clusters of Cancer Patients Over an 18-month Period

Claudia Trudel-Fitzgerald¹⁻², B.A., Josée Savard¹⁻², Ph.D., & Hans Ivers¹⁻², Ph.D.

¹ School of Psychology, Université Laval

² Laval University Cancer Research Center

Correspondence concerning this article should be addressed to: Josée Savard, Ph.D.
Laval University Research Center, 11 Côte du Palais, Québec, Québec, Canada, G1R 2J6.
Tel: (418) 691-5281; Fax: (418) 691-2971; e-mail: josee.savard@psy.ulaval.ca

Acknowledgments:

We sincerely thank the patients for their participation and Fred Sengmueller for revising the manuscript. This research was supported by a training award held by the first author from the Canadian Institutes of Health Research, a grant from the Canadian Institutes of Health Research (MOP-69073) and a research scientist award from the *Fonds de la Recherche en Santé du Québec* to the second author.

Trudel-Fitzgerald, C., Savard, J., & Ivers, H. (2013). *Longitudinal Changes in Clusters of Cancer Patients Over an 18-month Period*. Health Psychology. (American Psychological Association)

Abstract

Cross-sectional studies in cancer have revealed the presence of clusters of symptoms (e.g., gastro-intestinal, emotional) and of patients (e.g., low or high levels of symptoms), but not much is known about their longitudinal evolution. In addition, their relationship with medical factors (e.g., cancer sites, treatments) and possible consequences (e.g., functioning) have yet to be established. Objective: This prospective study assessed the presence of clusters of patients in 828 participants scheduled to undergo surgery for cancer. Methods: The patients completed the *Hospital Anxiety and Depression Scale*, the *Insomnia Severity Index*, the *Multidimensional Fatigue Inventory*, the *EORTC Quality-of-Life-Questionnaire-C30*, and a physical symptoms questionnaire at baseline, 2, 6, 10, 14 and 18 months later. Results: Cluster analyses identified between five to eight clusters of patients depending on the time point. The “Low Symptoms” cluster was the most common (24.8 to 35.0% of the sample), whereas one with predominant nausea and vomiting symptoms was among the least common (1.6 to 3.5%). Significant differences were found between cancer sites, treatment regimens, quality of life and functioning scores. Prostate cancer patients and those treated by surgery only were overrepresented in the “Low” cluster, whereas breast cancer patients were more likely to fall into the “Moderate – Night Sweats” cluster. Clusters with more severe psychological symptoms were associated with lower functioning. Conclusions: This study revealed distinct clusters of patients that varied in number during cancer treatments. Findings also identified some clusters associated with lower quality of life and functioning, which should receive more clinical attention.

Keywords: cancer, clusters, functioning, longitudinal prospective study, quality of life, symptoms.

Running title: Longitudinal Changes of Clusters

Patients with cancer experience several physical and psychological symptoms, such as anxiety, depression, insomnia, fatigue and pain, from the time of their diagnosis to months and sometimes years after the end of their treatment (Esther Kim, Dodd, Aouizerat, Jahan, & Miaskowski, 2009; National Institutes of Health, 2002). Other symptoms more specific to the cancer site (e.g., hot flashes in women with breast cancer) and treatments received (e.g., nausea related to chemotherapy) are also commonly experienced (Evans, Connor Gorber, Spence, & Will, 2005; Gift, 2007; Honea, Brant, & Beck, 2007; Kirkova, Walsh, Aktas, & Davis, 2010). These symptoms rarely occur alone and the presence of multiple symptoms may have an additive negative effect on patients' quality of life (QOL) and functioning (Kirkova, et al., 2010; Xiao, 2010). There is accumulating evidence indicating that highly correlated and coexisting symptoms form a cluster (Dodd, Miaskowski, & Paul, 2001; E. Kim et al., 2009b; H. J. Kim, McGuire, Tulman, & Barsevick, 2005), which may share a common underlying etiology (H. J. Kim, et al., 2005; Miaskowski, 2006; Miaskowski & Aouizerat, 2007). However, given that research in this area is still in its infancy, no consensus about the definition of "symptom cluster" is currently available in the literature. In addition, the minimal number of symptoms to form a cluster and the most appropriate statistical approach to use are methodological issues that are still debated (Barsevick, Whitmer, Nail, Beck, & Dudley, 2006; H. J. Kim & Abraham, 2008; Skerman, Yates, & Battistutta, 2009).

Two different approaches have been used to study symptom clusters in patients with cancer (Kirkova, Aktas, Walsh, & Davis, 2011; Xiao, 2010). With the most commonly used approach, symptoms are aggregated from a large inventory, mainly using cluster or factorial analyses. These studies, which have mostly been cross-sectional and often used the MD Anderson Symptom Inventory (Cleeland et al., 2000), generally revealed the presence of three common clusters: gastro-intestinal (e.g., nausea and vomiting), emotional (e.g., depression and anxiety) and general (e.g., fatigue, pain and cognitive impairments; Bender, Ergyn, Rosenzweig, Cohen, & Sereika, 2005; Cao et al., 2012; M. L. Chen & Tseng, 2006; Cleeland, et al., 2000; Evangelista & Santos, 2012; Ivanova et al., 2005; Molassiotis, Wengstrom, & Kearney, 2010; Okuyama et al., 2003; Wang et al., 2006). In comparison, the second approach groups patients based on the severity of their symptoms. Two to four clusters of patients have generally been found in these studies: low, moderate,

high and mixed levels (Dodd, Cho, Cooper, & Miaskowski, 2010; Ferreira et al., 2008; Gwede, Small, Munster, Andrykowski, & Jacobsen, 2008; H. J. Kim, Barsevick, Beck, & Dudley, 2012; Pud et al., 2008). A limitation of the first approach is that any given symptom is often grouped with only one specific cluster, which does not reflect the complexity of clinical reality. For instance, two patients can report fatigue but show a distinct pattern of concurrent symptoms (e.g., one depression and the other sleep disturbances). In addition, this approach does not take into account the various levels of symptom severity that can be found across patients, resulting again in a fairly simplistic picture. On the other hand, most of the studies that have used the second strategy investigated only a few specific symptoms (e.g., depression, fatigue, insomnia and pain). Other symptoms such as cognitive impairments, nausea, vomiting and hot flashes, often co-occur, and considerably affect patients' QOL (Evans, et al., 2005; Xiao, 2010) and should also be studied.

Acknowledging the strengths and limitations inherent in each method, it has recently been argued that a combination of different perspectives would be a way of providing a deeper understanding of how symptoms covary in cancer patients (H. J. Kim & Abraham, 2008). For instance, combining the first and second approaches described above would permit the identification of distinct symptom clusters (first approach), while taking into account their levels of intensity (second approach) simultaneously and therefore help to better identify patients at a higher risk of poorer functioning (E. Chen et al., 2012; Miaskowski et al., 2006).

Besides, the relationship of such clusters of patients with various correlates has been understudied (Xiao, 2010). To date, no clear pattern of association has emerged between clusters and cancer sites (Gift, 2007). Clearer trends have been found as a function of cancer treatments. Indeed, one review concluded that chemotherapy was frequently related to a gastro-intestinal cluster (e.g., nausea, vomiting, diarrhea and constipation), radiation therapy to a physical cluster (e.g., nausea, vomiting, pain, skin problems), while hormone therapy was associated with hot flashes and pain (Honea, et al., 2007). Breast cancer patients with higher levels of symptoms have been shown to have poorer functioning and QOL (Dodd, et al., 2010; Gwede, et al., 2008; H. J. Kim, et al., 2012), but much less is known about relationships with functioning and QOL in other cancer patients. Overall,

besides using small samples, previous studies were mainly of a cross-sectional nature, and thus their conclusions were limited to a specific point in time in the cancer care trajectory.

The few studies that have examined the stability of clusters over time in cancer patients found that baseline clusters were fairly stable over time (Cao, et al., 2012; Dodd, et al., 2010; Gift, Stommel, Jablonski, & Given, 2003; E. Kim et al., 2009a; H. J. Kim, et al., 2012; H. J. Kim, Barsevick, Tulman, & McDermott, 2008; Molassiotis, et al., 2010). Nevertheless, a few new clusters tended to appear during adjuvant treatments like chemotherapy or radiation therapy (e.g., nausea, vomiting). These results need to be replicated in larger and more heterogeneous samples to maximize the generalization of the results to patients with various cancer types, as well as to provide the necessary statistical power to examine possible differences across various cancer characteristics (e.g., sites, treatment regimens; Aktas, Walsh, & Rybicki, 2010; E. Kim, et al., 2009a, 2009b; Kirkova, et al., 2011; Kirkova, et al., 2010; Miaskowski & Aouizerat, 2007; Xiao, 2010).

The main goal of this study was to describe prospectively, over an 18-month period and in a large population-based sample of patients with non-metastatic cancer, the evolution of clusters of patients using a combination of the two approaches presented above. This research also aimed at evaluating longitudinally to what extent these clusters of patients vary across cancer sites and adjuvant treatments received, and their possible relationships with impaired functioning and QOL. Three hypotheses were postulated, based on previous results found in the literature: (a) several clusters of patients will be found at each time assessment and their number will increase during the treatment phase; (b) differences between clusters will be noted as a function of cancer sites and adjuvant treatments received; and (c) clusters with higher levels of symptoms will be associated with poorer functioning and QOL.

Method

Participants

This study was part of a larger longitudinal study on the epidemiology of insomnia in the context of cancer (J. Savard, Ivers, Villa, Caplette-Gingras, & Morin, 2011). Potential participants were recruited at L'Hôtel-Dieu de Québec (*Centre hospitalier universitaire de Québec*; CHUQ) and Hôpital du St-Sacrement (*Centre hospitalier affilié*

universitaire de Québec; CHA), in Quebec City, Canada. The study was approved by the research ethics committees of the CHUQ, the CHA, and of the Université Laval. All patients meeting the initial inclusion criteria were approached by a research assistant on the day of their pre-operative visit to explain the study goals and further assess their eligibility.

Inclusion criteria were: (1) confirmed first diagnosis of non-metastatic cancer; (2) scheduled to receive curative surgery; (3) between 18 and 80 years of age; and (4) able to read and understand French. Exclusion criteria were: (1) administration of neoadjuvant cancer treatment; (2) upcoming surgery as part of brachytherapy for prostate cancer; (3) severe cognitive impairments (e.g., Alzheimer's disease) or severe psychiatric disorder (e.g., psychosis) as noted in the medical chart, observed at recruitment, or reported by the patients; (4) having been diagnosed by a physician or being treated for a sleep disorder other than insomnia (e.g., sleep apnea) as reported by the patient; and (5) severe visual, hearing or language defects impairing the capacity to complete the measures.

Of the 3196 patients solicited to take part in the larger study, 1677 (52.5%) were eligible, among which 962 agreed to participate (57.4%). Differences between these patients and the ones who refused to participate are described elsewhere (J. Savard, et al., 2011). From the original sample of 962 participants, 86.1% completed at least 50% of this study's variables for at least 50% of the assessment points (N=828), which formed the sample for the current study. This decision was supported by evidence that patients who were excluded on this basis (N = 134) had a much larger amount of missing data (77.3%) on the symptom variables, compared to only 6.4% for participants included in the final sample. Patients who were excluded due to this criterion were more likely to be widowed, $\chi^2(1, N=134)=18.16, p<.0001$, to receive chemotherapy, $\chi^2(1, N=134)=39.4, p<.0001$, to have a gynaecological, $\chi^2(1, N=134)=3.90, p=.05$, or a urinary and gastrointestinal (UGI) cancer, $\chi^2(1, N=134)=7.43, p=.006$, and less likely to be married, $\chi^2(1, N=134)=5.78, p=.02$, and to receive a combination of chemotherapy, radiation and hormone therapy as adjuvant treatments, $\chi^2(1, N=134)=5.27, p=.02$. However, they were not significantly different at baseline on any of the main dependent (symptoms) variables.

Procedure

The study used a prospective longitudinal design comprising six time assessments: baseline (T1), 2 (T2), 6 (T3), 10 (T4), 14 (T5), and 18 months (T6). At T1, participants

completed a battery of self-report scales within the following week and mailed it back. Then, a phone interview was conducted to complete missing data and review the most challenging items to complete in order to increase the reliability of the data. Although patients were recruited before surgery, the majority (79.7%) chose to complete the baseline measures after being operated⁶. The same procedure was used from T2 to T6, except that the questionnaires were mailed. Participants received a compensation of 20\$ CAD for each time assessment completed.

Measures

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Zigmond & Snaith, 1983)

This questionnaire includes 14 items divided into two subscales: depression and anxiety (7 items each). The HADS contains no somatic items, which could be confounded with symptoms of the medical condition. The 4-point Likert scale ranges from “0” to “3”. The total for each subscale ranges from 0 to 21, a score of 7 or more suggesting the presence of clinical levels of depression or anxiety (A. J. Roth et al., 1998; J. Savard, Laberge, Gauthier, Ivers, & Bergeron, 1998). The French-Canadian version has psychometric qualities equivalent to those of the original English version (J. Savard, et al., 1998).

Insomnia Severity Index (ISI; Bastien, Vallières, & Morin, 2001)

The ISI includes seven items which evaluate the perceived severity of: (a) difficulties falling asleep; (b) difficulties maintaining sleep; (c) early morning awakenings; (d) the degree of dissatisfaction with current sleep; (e) the degree to which sleep difficulties interfere with daytime functioning; (f) the degree to which others notice the deterioration of functioning related to the sleep problem; and (g) the level of distress or worry caused by the sleep difficulties. The 5-point Likert scale ranges from “0” (*not at all*) to “4” (*extremely*), for a total score ranging from 0 to 28. A score of 8 or more indicates clinical levels of insomnia, whereas a score of 15 or more suggests an insomnia syndrome (Blais, Gendron, Mimeault, & Morin, 1997). The French-Canadian version of the ISI was empirically validated among patients with cancer (M. H. Savard, Savard, Simard, & Ivers, 2005; Smith

⁶ All participants underwent surgery for their localized cancer, as specified in the inclusion criteria. However, given that several patients only had a few days between the study recruitment and their surgery, many of them decided to complete the questionnaires after being operated.

& Trinder, 2001), with psychometric properties similar to those found in the general population (Bastien, et al., 2001).

Multidimensional Fatigue Inventory (MFI; Fillion, Gélinas, Simard, Savard, & Gagnon, 2003)

The French-Canadian version used is a short form of the original MFI (Smets, Garssen, Bonke, & De Haes, 1995). It contains 15 items divided into four subscales but only the general and physical fatigue subscales were used for this study (7 items), in order to avoid the potential overlap between other dimensions of fatigue with depression (e.g., loss of motivation). The items are evaluated on a Likert scale ranging from “0” (*not at all*) to “4” (*extremely*). The French-Canadian version of the MFI has excellent psychometric qualities (Fillion, et al., 2003).

Physical Symptoms Questionnaire (PSQ)

An adaptation of the *Memorial Symptom Assessment Scale* (Portenoy et al., 1994) was developed to assess the frequency of 19 somatic symptoms often reported by patients with cancer. Each item is scored on a Likert scale, ranging from “0” (*never*) to “4” (*often*). Only the pain, nausea, vomiting and night sweats items were used in the current study.

European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30; Aaronson et al., 1993)

The French version of the *EORTC QLQ-C30* has five functional scales (i.e., physical, cognitive, emotional, social and role), using a 4-point Likert scale ranging from “0” (*not at all*) to “3” (*a lot*) and two separate scales investigating global health and QOL, rated on a 7-point Likert scale ranging from “1” (*very bad*) to “7” (*excellent*). For the current analysis, the two items of the cognitive functional scale were used to measure concentration and memory difficulties. A mean of the physical, social and role functional scores was computed to provide a general index of functioning, a higher mean score indicating poorer functioning, as well as the global QOL scale, for which a higher score indicates a better QOL.

Demographic and cancer characteristics

Participant’s age, education level, marital, employment and socioeconomic status were collected. Information concerning current and past psychological or medical conditions and medication use were also obtained with this questionnaire. Cancer-related

data (e.g., cancer site, and adjuvant treatments received) were taken from the patient's medical record.

Statistical analyses

Raw data were entered twice by independent assistants and were cross-validated to ensure maximal integrity. They were examined for missing data and outliers using standard procedures (Tabachnik & Fidell, 2006). All analyses were completed using SAS 9.1.3 (SAS Institute, 2004) and a standard alpha level of 5%. After excluding participants who had significant missing data ($n=134$), a single imputation was performed, using the expectation maximization algorithm (P. L. Roth, 1994), which yielded a final sample of 828 participants with complete data (all ten symptoms for all six assessments).

Since symptoms were assessed on different scales, scores were standardized (Z scores). Cluster analyses were computed at each time point in order to identify clusters of patients with similar levels of symptoms and to examine their temporal stability (Aldenderfer & Blashfield, 1984; Barsevick, et al., 2006; Hair & Black, 2010; Khattree & Naik, 2000; SAS Institute, 2011; Skerman, et al., 2009). A visual examination of the solutions was made, based on the following indices: Root Mean Squared Standard Deviation, Semi-Partial R-Squared, R-Squared, Pseudo-F Statistic and Cubic Clustering Criterion. Then, parsimony (i.e., the most plausible final solution with the fewest possible number of variables/clusters), interpretability (i.e., the symptoms found make clinical sense that can be labeled easily) and cluster size (i.e., a cluster needed to comprise at least 10 patients) guided the choices of final clusters obtained with Ward's method at each time assessment. Ward's method aims to minimize the intra-group variance, in order to get clusters that are as homogeneous as possible and of comparable size. Due to the sensitivity of cluster analyses to extreme data, multivariate outliers were identified while performing cluster analyses using a 1% criteria (i.e., a patient who had a probability of less than 1% to belong to any cluster was dropped; $n = 9$).

Clusters solutions were transformed back into percentiles to ease clinical interpretability. Labels assigned to each clusters were determined by the two following steps. Firstly, a general level was given to the cluster. More precisely, if most symptoms (i.e., at least 5 of the 10) fell: (a) within the first 30 percentiles, the cluster level was labelled "low"; (b) within the last 30 percentiles, the cluster level was labelled "high"; (c)

between these two levels, the cluster was labelled “moderate”. Secondly, precisions were added to some labels as a function of specific symptoms that were predominant. For example, a cluster with symptoms of a moderate level but with predominant night sweats was labelled “Moderate – Night Sweats”.

Finally, chi squares and analyses of variance (ANOVAs) were conducted to determine the associations of clusters with cancer sites, treatment regimens, functioning and QOL. For the chi-square analyses, the proportion of each cancer site and treatment regimen found in each cluster was compared to their proportion in the initial sample. For ANOVAs, mean scores of QOL and functioning associated with each cluster at each time point were compared.

Cancer sites were categorized into five groups: breast, prostate, gynaecological, UGI, and other. The five treatment regimens were coded: “none” (i.e., surgery only, no adjuvant treatment), radiation therapy only, chemotherapy only, hormone therapy only, and “all” (i.e., chemotherapy, radiation and hormone therapies)⁷. These groups allowed us to investigate, with sufficiently large cells, the specific effect of each adjuvant treatment alone, in addition to assessing the additive effect when all of them were combined with sufficiently large cells.

Results

Demographic and Medical Characteristics

Table 1 presents the characteristics of the study sample at baseline (N=828). The French-Canadian participants were 56.9 years old on average and most of them were women (68.8%). The most frequent cancer sites were breast (49.4%) and prostate (28.3%) and most commonly patients had stage I or II disease (73.7%). Surgery only (40.8%) and the combination of chemotherapy, radiation and hormone therapies (the “all” group; 18.0%) were the most common treatment regimens received.

Clusters of Patients

Figures 1 to 6 present clusters of patients obtained at each time assessment. The number of clusters was between five and eight depending on the time point, and explained

⁷ The 223 patients receiving other combinations of treatment were therefore excluded from these comparisons.

between 44.5 and 48.3% of the total variance. T2 showed the greatest number of clusters of patients ($k = 8$), whereas the subsequent time point (T3) revealed the smallest number ($k = 5$). Nausea, vomiting, pain and night sweats were frequently found as predominant symptoms during the study.

Generally, the “Low” cluster was the most commonly found, including 203 to 287 patients, depending on the time assessment. In contrast, clusters with predominant nausea and vomiting symptoms were much less frequent (including from 13 to 29 participants across time points). It is noteworthy that no “Low” cluster was found at T5. However, the most common cluster, the “Moderate”, fell close to the 30th percentile, which was the cutoff used to distinguish these two levels of symptoms. Although the “High – Psychophysiological and Cognitive” cluster was rarely the most commonly found throughout the study, it was the second most frequent at T5. Finally, the “Moderate – Night Sweats” was one of the most frequent clusters found between T2 and T5, whereas the “Moderate – Pain” cluster was frequently reported at T1, T2 and T6.

Associations with Cancer Sites and Treatment Regimens

Chi square analyses revealed several significant differences, indicating that the proportion of each cancer site and treatment regimen found in clusters often differed significantly from their proportion in the total sample ($p \leq .0001$; results not shown⁸). Men with prostate cancer were always in a greater proportion in the “Low” cluster (40.4% to 48.3%), in comparison with their proportion in the total sample (28.3%). Women with breast cancer were consistently overrepresented in the “Moderate – Night Sweats” cluster (67.3% to 73.0%), except at T2, compared to their representation in the total sample (49.4%). No particular trend was found for patients with gynaecological, UGI and “other” cancers.

Patients who received surgery only (i.e., no adjuvant treatment), were in a greater proportion in the “Low” cluster at each time assessment (61.3% to 70.6%, in comparison

⁸ In order to keep the Results section and the manuscript as concise as possible, results from the chi-squares and ANOVAs are not shown. Indeed, one figure for each time assessment on each correlate (cancer site, treatment regimen, quality of life and functioning), for a total of 24 figures, would have been necessary to present all comparisons made. Because the six figures exhibiting the clusters of patients obtained at each time assessment constituted the main results and appeared more relevant to present, a more descriptive approach was therefore favored in presenting the relationships with cancer sites, treatment regimens, quality of life and functioning.

with 55.6% in the total sample). Not surprisingly, the chemotherapy group was overrepresented in clusters with predominant nausea at T1 and T2 (11.4% and 13.3%, compared to 3.0%). Patients who were treated with hormone therapy only were in a greater proportion in the “Moderate – Night Sweats” cluster at T5 and T6 (11.0% and 11.9%, compared to 4.7%), whereas patients in the “All” group were overrepresented in this cluster from T3 to T6 (37.0% to 40.7%, compared to 25.0%). Patients who received “all” adjuvant treatments were also in a greater proportion in the “Moderate – Nausea” cluster at T2 and T3 (64.3% and 44.2%; compared to 25.0%).

Relationships with Functioning and Quality of Life

ANOVAS revealed several significant associations, indicating that mean functioning and QOL scores differed across clusters ($ps \leq .0001$). Overall, clusters of patients with high levels of symptoms reported the greatest functioning impairments (25.3 to 45.3 on a 100-point scale). In terms of predominant symptoms, clusters with greater cognitive, psychological or psychophysiological symptoms had the poorest functioning (23.5 to 45.3), followed by clusters with significant nausea (16.8 to 30.5). In addition, the “Low” cluster obtained the highest QOL mean score at each time point (77.7 to 88.8 on a 100-point scale), and was generally followed by the “Moderate – Night Sweats” cluster, for which scores varied from 71.7 to 80.7.

Discussion

The main goal of this longitudinal study was to investigate the presence and evolution of clusters of patients, in a large sample of non-metastatic patients with mixed cancer sites over an 18-month period, by using the classical symptom cluster approach while taking into account the severity of the symptoms. This study also assessed the relationships between clusters of patients and possible correlates (i.e., cancer sites, treatment regimens, functioning and QOL). As hypothesized, several clusters of patients were found at each time assessment. Despite some variability in the number of clusters obtained, which varied between five and eight across time, their nature was fairly stable over time. In fact, labels that could be assigned to these clusters were very similar across all time points. This relative steadiness over the 18-month period is consistent with other studies (Dodd, et al., 2010; Gift, et al., 2003; H. J. Kim, et al., 2008; Molassiotis, et al.,

2010). As found previously, the greatest number of clusters ($k = 8$) was obtained when adjuvant treatments were introduced, that is at 2 months when 52.9% of the patients were receiving either chemotherapy or radiation therapy.

Results of this study are generally coherent with those of others using both the clusters of symptoms and of patients (by symptom severity levels) approaches. A gastro-intestinal cluster characterized by nausea and vomiting was exhibited at each time assessment, except T3, which is consistent with previous studies (M. L. Chen & Tseng, 2006; Molassiotis, et al., 2010; Wang, et al., 2006). In one of these studies, 143 patients reported a gastro-intestinal cluster soon after their diagnosis, as well as 3, 6 and 12 months later (Molassiotis, et al., 2010). However, the emotional cluster (e.g., depression and anxiety symptoms) and the general cluster (e.g., fatigue, pain and cognitive symptoms) often found in the literature (Bender, et al., 2005; M. L. Chen & Tseng, 2006; Cleland, et al., 2000; Ivanova, et al., 2005) did not come out as clearly in the current study. Instead, our study showed a cluster with predominant psychophysiological and cognitive symptoms (i.e., anxiety, depression, insomnia, fatigue, concentration and memory impairments) and a separate cluster with predominant pain.

These differences could be explained by the statistical analysis chosen. Factorial analysis, which has often been used, is a data reduction technique that groups interrelated variables within a common underlying dimension (factor). An example of this may be the proinflammatory cytokines in the fatigue-sleep-pain-depression cluster (Kirkova, et al., 2011; Xiao, 2010). In contrast, a cluster analysis does not have an assumption of underlying relationships, and groups together patients with similar severity of symptoms (E. Chen, et al., 2012; Khan et al., 2012; Kirkova, et al., 2011; Skerman, et al., 2009). There is evidence that these different types of analysis influence the results. In Okuyama et al.'s study (2003), conducted in 252 cancer patients who completed the MD Anderson Symptom Inventory (Cleland, et al., 2000), pain clustered with the other symptoms measured (e.g., being sad, distress, disturbed sleep, fatigue, memory difficulties) when using a factorial analysis, but became independent of these other symptoms when computing a cluster analysis on the same data, as in the current study.

Our results also corroborate previous studies that have revealed distinct clusters of patients based on their levels of symptoms (Dodd, et al., 2010; Ferreira, et al., 2008;

Gwede, et al., 2008; Pud, et al., 2008). However, the current study showed more than the four usual clusters (i.e., low, moderate, high and mixed levels), a difference that may be attributable to the greater number of symptoms studied in order to better reflect the complex symptomatology experienced by patients with cancer. Interestingly, no “Low” cluster was obtained at the 14-month evaluation. This is consistent with findings from Dodd et al. (2010) which showed, in 112 women with breast cancer undergoing chemotherapy, the presence of four clusters (i.e., all low, mild, moderate and all high) but no “all low” cluster one year after the beginning of chemotherapy. In addition, at the last two time assessments of our study, the clusters with predominant psychophysiological symptoms (e.g., anxiety, depression, insomnia and fatigue) were amongst the most frequent, although most of adjuvant treatments were completed at these time points. Together, these two results could reflect the challenging transition to the “survivorship” phase. Having to go back to usual activities while still experiencing severe symptoms may be particularly disturbing (Molassiotis, et al., 2010). Patients with cancer may also experience important psychological distress at the end of treatment associated with the loss of the support provided by the medical team (Garofalo, Choppala, Hamann, & Gjerde, 2009).

Some clusters identified in this study were more consistently related to the correlates examined during the cancer care trajectory. The “Low” cluster was more frequent in patients with prostate cancer, who were mainly treated by surgery only (no adjuvant treatment; 88.0%). This is similar to another study conducted in 402 men with prostate cancer mainly treated by radical prostatectomy in whom the most common cluster, including 48% of the sample, was the one with the lowest emotional and physical symptoms (Maliski, Kwan, Elashoff, & Litwin, 2008). This result can be explained by their older age on average, cancer having a lesser impact on life goals with aging (Diefenbach, Mohamed, Horwitz, & Pollack, 2008). In our sample, prostate cancer patients were indeed on average 62 years old, compared to 55 years old for other patients, $t(826) = 9.51, p < .001$. As could be predicted and consistently with prior research (Dodd, et al., 2010; Gwede, et al., 2008; Miaskowski, et al., 2006), the “Low” cluster was also associated with better QOL scores. The “Moderate – Night Sweats” cluster was more consistently related with breast cancer and patients receiving all adjuvant treatments over the course of the study. The

development/aggravation of menopausal symptoms (e.g., hot flashes) triggered by the cessation of hormone replacement therapy to prevent cancer recurrence or induced by chemotherapy and hormone therapy (M. H. Savard, Savard, Quesnel, & Ivers, 2009; Whitehouse & Slevin, 1996), could explain this result. In general, clusters of patients with high levels of symptoms showed a significantly poorer functioning. More specifically, clusters with predominant cognitive, psychological or psychophysiological symptoms were significantly related to greater functioning impairments, suggesting that an aggregate of severe psychological and psychophysiological symptoms (e.g., anxiety, depression, insomnia and cognitive difficulties) has a more negative impact on daily life than more direct treatment side effects (e.g., vomiting, night sweats and pain).

The strengths of this study are the following. First, the large population-based sample size, composed of patients with diverse cancer characteristics, contributed in maximizing the generalization of the findings, while the use of specific, reliable and valid questionnaires enhanced the study's internal validity. Second, prospective, repeated measurement at specific time points over an 18-month period allowed us to examine the stability of clusters throughout the cancer care trajectory. Third, the investigation of relationships between clusters of patients and some correlates (i.e., cancer site, treatment regimens, functioning and QOL) sheds some light on factors that may influence or be affected by patients' symptomatology. Nonetheless, some limitations of this study need to be mentioned. First, the cluster analysis and, more importantly, the labelling of clusters found remain a fairly subjective procedure. Replication of these findings is therefore strongly needed. This area of research would also benefit from the development of more objective criteria to label the clusters. In addition, further work is warranted to compare results obtained from different statistical analyses, as some have been done before (E. Chen, et al., 2012; Khan, et al., 2012; Okuyama, et al., 2003). Second, despite the large sample size, some subgroups were underrepresented, resulting in some cases in the impossibility of studying them as a separate group (e.g., head and neck cancer). Third, it is possible that some risk factors that were not included in the current study, such as social support and coping strategies, might have an influence on the trajectories of symptom clusters. Fourth, it is important to recall that, in most patients (79.7%), the baseline measures were completed following the surgery. Given the high level of stress typically

induced by cancer surgery, the level of some clusters would presumably have been even higher if the measures had been completed at pre-surgery.

In addition to replicate the present results, studies are warranted on possible common etiological factors underlying clusters. Moreover, attention should be devoted to additional cancer-specific symptoms (e.g., sexual difficulties and urinary problems in prostate cancer; eating difficulties in head and neck cancer; respiratory symptoms in lung cancer). From a clinical perspective, the relative stability of some clusters of patients suggests that early interventions would be beneficial and may contribute in diminishing the chronicity of symptoms over time. However, the development of a few new clusters during the cancer care trajectory suggests that specific interventions could also be offered during the administration of adjuvant treatments, such as an effective management of night sweats and pain. The study identified several categories of patients that should receive more clinical attention. For instance, women with breast cancer are more vulnerable to experience moderate levels of symptoms, accompanied by important night sweats. Also, patients with predominant psychological symptoms experience significant daily functioning impairments and should be screened and referred to treatment as early as possible. It has been suggested that an intervention targeting one symptom could simultaneously improve other symptoms being part of the same cluster (Fleishman, 2004; Kirkova, et al., 2011; National Institutes of Health, 2002). If this was true, interventions would not need to target every symptom composing a cluster. However, empirical evidence to support such claims and how this knowledge could be applied in the clinic is needed.

In summary, this study showed that the administration of adjuvant treatments was associated with a slight and temporary increase in the number of distinct clusters of symptoms in cancer patients. Patients with prostate cancer and those receiving surgery only were more likely to be part of the “Low” cluster. In addition, breast cancer patients were more constantly represented in the “Moderate – Night Sweats” cluster, while a lower functioning was associated with clusters with more severe psychological symptoms.

Disclosures and Acknowledgments

The authors report no conflicts of interest. We sincerely thank the patients for their participation and Fred Sengmueller for revising the manuscript. This research was supported by a training award held by the first author from the Canadian Institutes of

Health Research, a grant from the Canadian Institutes of Health Research (MOP-69073) and a research scientist award from the *Fonds de la recherche en santé du Québec* to the second author.

References

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., 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. Monographs*, 85(5), 365-376.
- Aktas, A., Walsh, D., & Rybicki, L. (2010). Symptom clusters: Myth or reality? *Palliative Medicine*, 24(4), 373-385.
- Aldenderfer, M. S., & Blashfield, R. K. (1984). *Cluster Analysis* (Vol. 44). Newbury Park, California: Sages Publications.
- Barsevick, A. M., Whitmer, K., Nail, L. M., Beck, S. L., & Dudley, W. N. (2006). Symptom cluster research: Conceptual, design, measurement, and analysis issues. *Journal of Pain and Symptom Management*, 31(1), 85-95. doi: S0885-3924(05)00532-4 [pii]
10.1016/j.jpainsymman.2005.05.015
- Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, 2(4), 297-307. doi: S1389945700000654 [pii]
- Bender, C. M., Ergyn, F. S., Rosenzweig, M. Q., Cohen, S. M., & Sereika, S. M. (2005). Symptom clusters in breast cancer across 3 phases of the disease. *Cancer Nursing*, 28(3), 219-225. doi: 00002820-200505000-00011 [pii]
- Blais, F. C., Gendron, L., Mimeault, V., & Morin, C. M. (1997). Évaluation de l'insomnie: Validation de trois questionnaires. *L'Encéphale*, 23(6), 447-453.
- Cao, W., Li, J., Hu, C., Shen, J., Liu, X., Xu, Y., et al. (2012). Symptom clusters and symptom interference of HCC patients undergoing TACE: A cross-sectional study in China. *Supportive Care in Cancer*, 21(2), 475-483.
- Chen, E., Khan, L., Zhang, L., Nguyen, J., Cramarossa, G., Tsao, M., et al. (2012). Symptom clusters in patients with bone metastases: Areanalysis comparing different statistical methods. *Supportive Care in Cancer*, 20(11), 2811-2820.
- Chen, M. L., & Tseng, H. C. (2006). Symptom clusters in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 14(8), 825-830. doi: 10.1007/s00520-006-0019-8

- Cleeland, C. S., Mendoza, T. R., Wang, X. S., Chou, C., Harle, M. T., Morrissey, M., et al. (2000). Assessing symptom distress in cancer patients: The M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer, 89*(7), 1634-1646.
- Diefenbach, M., Mohamed, N. E., Horwitz, E., & Pollack, A. (2008). Longitudinal associations among quality of life and its predictors in patients treated for prostate cancer: The moderating role of age. *Psychology, Health & Medicine, 13*(2), 146-161.
- Dodd, M. J., Cho, M. H., Cooper, B. A., & Miaskowski, C. (2010). The effect of symptom clusters on functional status and quality of life in women with breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing, 14*(2), 101-110.
- Dodd, M. J., Miaskowski, C., & Paul, S. M. (2001). Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncology Nursing Forum, 28*(3), 465-470.
- Esther Kim, J. E., Dodd, M. J., Aouizerat, B. E., Jahan, T., & Miaskowski, C. (2009). A review of the prevalence and impact of multiple symptoms in oncology patients. *Journal of Pain and Symptom Management, 37*(4), 715-736. doi: S0885-3924(08)00461-2 [pii]
10.1016/j.jpainsymman.2008.04.018
- Evangelista, A. L., & Santos, E. M. (2012). Cluster of symptoms in women with breast cancer treated with curative intent. *Supportive Care in Cancer, 20*(7), 1499-1506.
- Evans, W. K., Connor Gorber, S. K., Spence, S. T., & Will, B. P. (2005). Health state descriptions for Canadians: Cancers. In S. Canada (Ed.), *n^o 82-619-MIE2005001*. Ottawa: Statistics Canada.
- Ferreira, K. A., Kimura, M., Teixeira, M. J., Mendoza, T. R., da Nobrega, J. C., Graziani, S. R., et al. (2008). Impact of cancer-related symptom synergisms on health-related quality of life and performance status. *Journal of Pain and Symptom Management, 35*(6), 604-616.
- Fillion, L., Gélinas, C., Simard, S., Savard, J., & Gagnon, P. (2003). Validation evidence for the French Canadian adaptation of the Multidimensional Fatigue Inventory as a measure of cancer-related fatigue. *Cancer Nursing, 26*(2), 143-154.

- Fleishman, S. B. (2004). Treatment of symptom clusters: Pain, depression, and fatigue. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*,(32), 119-123. doi: 10.1093/jncimonographs/lgh028 2004/32/119 [pii]
- Garofalo, J. P., Choppala, S., Hamann, H. A., & Gjerde, J. (2009). Uncertainty during the transition from cancer patient to survivor. *Cancer Nursing*, 32(4), E8-E14.
- Gift, A. G. (2007). Symptom clusters related to specific cancers. *Seminars in Oncology Nursing*, 23(2), 136-141.
- Gift, A. G., Stommel, M., Jablonski, A., & Given, W. (2003). A cluster of symptoms over time in patients with lung cancer. *Nursing Research*, 52(6), 393-400.
- Gwede, C. K., Small, B. J., Munster, P. N., Andrykowski, M. A., & Jacobsen, P. B. (2008). Exploring the differential experience of breast cancer treatment-related symptoms: A cluster analytic approach. *Supportive Care in Cancer*, 16(8), 925-933.
- Hair, J. F., & Black, W. C. (2010). Cluster Analysis. In L. G. Grimm & P. R. Yarnold (Eds.), *Reading and understanding more multivariate statistics* (pp. 147-205). Washington, DC: American Psychological Association.
- Honea, N., Brant, J., & Beck, S. L. (2007). Treatment-related symptom clusters. *Seminars in Oncology Nursing*, 23(2), 142-151.
- Ivanova, M. O., Ionova, T. I., Kalyadina, S. A., Uspenskaya, O. S., Kishtovich, A. V., Guo, H., et al. (2005). Cancer-related symptom assessment in Russia: Validation and utility of the Russian M. D. Anderson Symptom Inventory. *Journal of Pain and Symptom Management*, 30(5), 443-453. doi: S0885-3924(05)00499-9 [pii] 10.1016/j.jpainsymman.2005.04.015
- Khan, L., Cramarossa, G., Lemke, M., Nguyen, J., Zhang, L., Chen, E., et al. (2012). Symptom clusters using the Spitzer quality of life index in patients with brain metastases: A reanalysis comparing different statistical methods. *Supportive Care in Cancer*, 21(2), 467-473.
- Khattree, R., & Naik, D. N. (2000). Cluster Analysis *Multivariate Data Reduction and Discrimination with SAS Software* (pp. 347-442). Cary, NC: SAS Institute Inc.
- Kim, E., Jahan, T., Aouizerat, B. E., Dodd, M. J., Cooper, B. A., Paul, S. M., et al. (2009a). Changes in symptom clusters in patients undergoing radiation therapy. *Supportive Care in Cancer*, 17(11), 1383-1391.

- Kim, E., Jahan, T., Aouizerat, B. E., Dodd, M. J., Cooper, B. A., Paul, S. M., et al. (2009b). Differences in symptom clusters identified using occurrence rates versus symptom severity ratings in patients at the end of radiation therapy. *Cancer Nursing*, 32(6), 429-436.
- Kim, H. J., & Abraham, I. L. (2008). Statistical approaches to modeling symptom clusters in cancer patients. *Cancer Nursing*, 31(5), E1-10.
- Kim, H. J., Barsevick, A. M., Beck, S. L., & Dudley, W. (2012). Clinical subgroups of a psychoneurologic symptom cluster in women receiving treatment for breast cancer: A secondary analysis. *Oncology Nursing Forum*, 39(1), E20-30.
- Kim, H. J., Barsevick, A. M., Tulman, L., & McDermott, P. A. (2008). Treatment-related symptom clusters in breast cancer: A secondary analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*. doi: S0885-3924(08)00210-8 [pii] 10.1016/j.jpainsymman.2007.11.011
- Kim, H. J., McGuire, D. B., Tulman, L., & Barsevick, A. M. (2005). Symptom clusters: Concept analysis and clinical implications for cancer nursing. *Cancer Nursing*, 28(4), 270-282; quiz 283-274.
- Kirkova, J., Aktas, A., Walsh, D., & Davis, M. P. (2011). Cancer symptom clusters: Clinical and research methodology. *Journal of Palliative Medicine*.
- Kirkova, J., Walsh, D., Aktas, A., & Davis, M. P. (2010). Cancer symptom clusters: Old concept but new data. *American Journal of Hospice & Palliative Care*, 27(4), 282-288.
- Maliski, S. L., Kwan, L., Elashoff, D., & Litwin, M. S. (2008). Symptom clusters related to treatment for prostate cancer. *Oncology Nursing Forum*, 35(5), 786-793.
- Miaskowski, C. (2006). Symptom clusters: Establishing the link between clinical practice and symptom management research. *Supportive Care in Cancer*, 14(8), 792-794.
- Miaskowski, C., & Aouizerat, B. E. (2007). Is there a biological basis for the clustering of symptoms? *Seminars in Oncology Nursing*, 23(2), 99-105.
- Miaskowski, C., Cooper, B. A., Paul, S. M., Dodd, M., Lee, K., Aouizerat, B. E., et al. (2006). Subgroups of patients with cancer with different symptom experiences and quality-of-life outcomes: A cluster analysis. *Oncology Nursing Forum*, 33(5), E79-89. doi: 10.1188/06.ONF.E79-E89

- Molassiotis, A., Wengstrom, Y., & Kearney, N. (2010). Symptom cluster patterns during the first year after diagnosis with cancer. *Journal of Pain and Symptom Management, 39*(5), 847-858.
- National Institutes of Health. (2002). NIH State-of-the-Science Statement on symptom management in cancer: Pain, depression, and fatigue. *NIH Consensus and State-of-the-Science Statements, 19*(4), 1-29.
- Okuyama, T., Wang, X. S., Akechi, T., Mendoza, T. R., Hosaka, T., Cleeland, C. S., et al. (2003). Japanese version of the MD Anderson Symptom Inventory: A validation study. *Journal of Pain and Symptom Management, 26*(6), 1093-1104. doi: S0885392403004196 [pii]
- Portenoy, R. K., Thaler, H. T., Kornblith, A. B., Lepore, J. M., Friedlander-Klar, H., Kiyasu, E., et al. (1994). The Memorial Symptom Assessment Scale: An instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *European Journal of Cancer, 30A*(9), 1326-1336.
- Pud, D., Ben Ami, S., Cooper, B. A., Aouizerat, B. E., Cohen, D., Radiano, R., et al. (2008). The symptom experience of oncology outpatients has a different impact on quality-of-life outcomes. *Journal of Pain and Symptom Management, 35*(2), 162-170.
- Roth, A. J., Kornblith, A. B., Batel-Copel, L., Peabody, E., Scher, H. I., & Holland, J. C. (1998). Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: A pilot study. *Cancer, 82*(10), 1904-1908.
- Roth, P. L. (1994). Missing data: A conceptual review for applied psychologists. *Personnel Psychology, 47*(3), 537-560.
- SAS Institute. (2004). *SAS/STAT 9.1 User's Guide*. Cary, NC: SAS Institute.
- SAS Institute. (2011). Cluster Procedure. *SAS/STAT 9.3 User's Guide*. Cary, NC: SAS Institute Inc.
- Savard, J., Ivers, H., Villa, J., Caplette-Gingras, A., & Morin, C. M. (2011). Natural course of insomnia comorbid with cancer: An 18-month longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology, 29*(26), 3580-3586.

- Savard, J., Laberge, B., Gauthier, J. G., Ivers, H., & Bergeron, M. G. (1998). Evaluating anxiety and depression in HIV-infected patients. *Journal of Personality Assessment*, 71(3), 349-367.
- Savard, M. H., Savard, J., Quesnel, C., & Ivers, H. (2009). The influence of breast cancer treatment on the occurrence of hot flashes. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37(4), 687-697.
- Savard, M. H., Savard, J., Simard, S., & Ivers, H. (2005). Empirical validation of the Insomnia Severity Index in cancer patients. *Psycho-oncology*, 14(6), 429-441.
- Skerman, H. M., Yates, P. M., & Battistutta, D. (2009). Multivariate methods to identify cancer-related symptom clusters. *Research in Nursing & Health*, 32(3), 345-360.
- Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*, 39(3), 315-325.
- Smith, S., & Trinder, J. (2001). Detecting insomnia: Comparison of four self-report measures of sleep in a young adult population. *Journal of Sleep Research*, 10(3), 229-235. doi: 262 [pii]
- Tabachnik, B., & Fidell, L. (2006). *Using multivariate statistics* (5 ed.). Boston, MA: Allyn & Bacon.
- Wang, X. S., Laudico, A. V., Guo, H., Mendoza, T. R., Matsuda, M. L., Yosucio, V. D., et al. (2006). Filipino version of the M. D. Anderson Symptom Inventory: Validation and multisymptom measurement in cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 31(6), 542-552.
- Whitehouse, M., & Slevin, M. (1996). *Cancer: The facts* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Xiao, C. (2010). The state of science in the study of cancer symptom clusters. *European Journal of Oncology Nursing*, 14(5), 417-434.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370.

Table 1. *Characteristics of participants at baseline (N = 828)*

Characteristics	<i>M (SD)</i>	<i>n (%)</i>
Age (years; range: 23 – 79)	56.9 (9.8)	
Gender (women)		567 (68.8)
Marital status (<i>n</i> = 824)		
Married/cohabitating		567 (68.8)
Single		87 (10.6)
Separated/divorced/widowed		170 (20.6)
Education (<i>n</i> = 816)		
Primary school or less		54 (6.6)
High school		340 (41.7)
College		210 (25.7)
University degree		212 (26.0)
Annual family income in Canadian dollars (<i>n</i> = 700)		
Less than \$20 000		112 (16.0)
\$20 001 to \$40 000		230 (32.9)
\$40 001 to \$60 000		144 (20.6)
\$60 001 to \$80 000		109 (15.6)
\$80 001 and more		105 (15.0)
Current occupation (<i>n</i> = 822)		
Working (full/part time)		325 (39.5)
Domestic work		35 (4.3)
Sick leave		116 (14.1)
Retired		322 (39.2)
Unemployed		24 (2.9)
Time since initial diagnosis (months; <i>n</i> = 810; range: 0,1 – 7,1)	2.2 (1.9)	
Cancer site		
Breast		409 (49.4)
Prostate		234 (28.3)
Gynaecologic		89 (10.8)

Urinary and gastro-intestinal	52 (6.3)
Other	44 (5.3)
Cancer stage	
0	37 (4.5)
I	296 (35.8)
II	314 (37.9)
III	143 (17.3)
IV ¹	20 (2.4)
Unspecified	18 (2.2)
Adjuvant treatments received (<i>n</i> = 826; during the entire study)	
None (surgery only)	337 (40.8)
Radiation therapy	73 (8.8)
Chemotherapy	18 (2.2)
Hormone therapy	28 (3.4)
Radiation therapy and chemotherapy combined	71 (8.6)
Radiation and hormone therapies combined	138 (16.7)
Chemotherapy and hormone therapy combined	12 (1.5)
Radiation therapy, chemotherapy and hormone therapy (all)	149 (18.0)
Medical comorbidity ² (<i>n</i> = 827)	
Any	457 (55.3)
Cholesterol	178 (21.5)
Diabetes	72 (8.7)
Thyroid disorders	68 (8.2)
Hypertension / heart disease	246 (29.8)
Arthritis	97 (11.7)
Epilepsy	7 (0.9)
Hypoglycemia	2 (0.2)
Osteoporosis	44 (5.3)
Respiratory difficulties	25 (3.0)
Intestinal disorders	10 (1.2)
Fibromyalgia	10 (1.2)

Notes. ¹ All of the patients with stage IV cancer were included because they did not have distant metastases;
² some patients did not have medical comorbidity, whereas others had more than one comorbid condition.

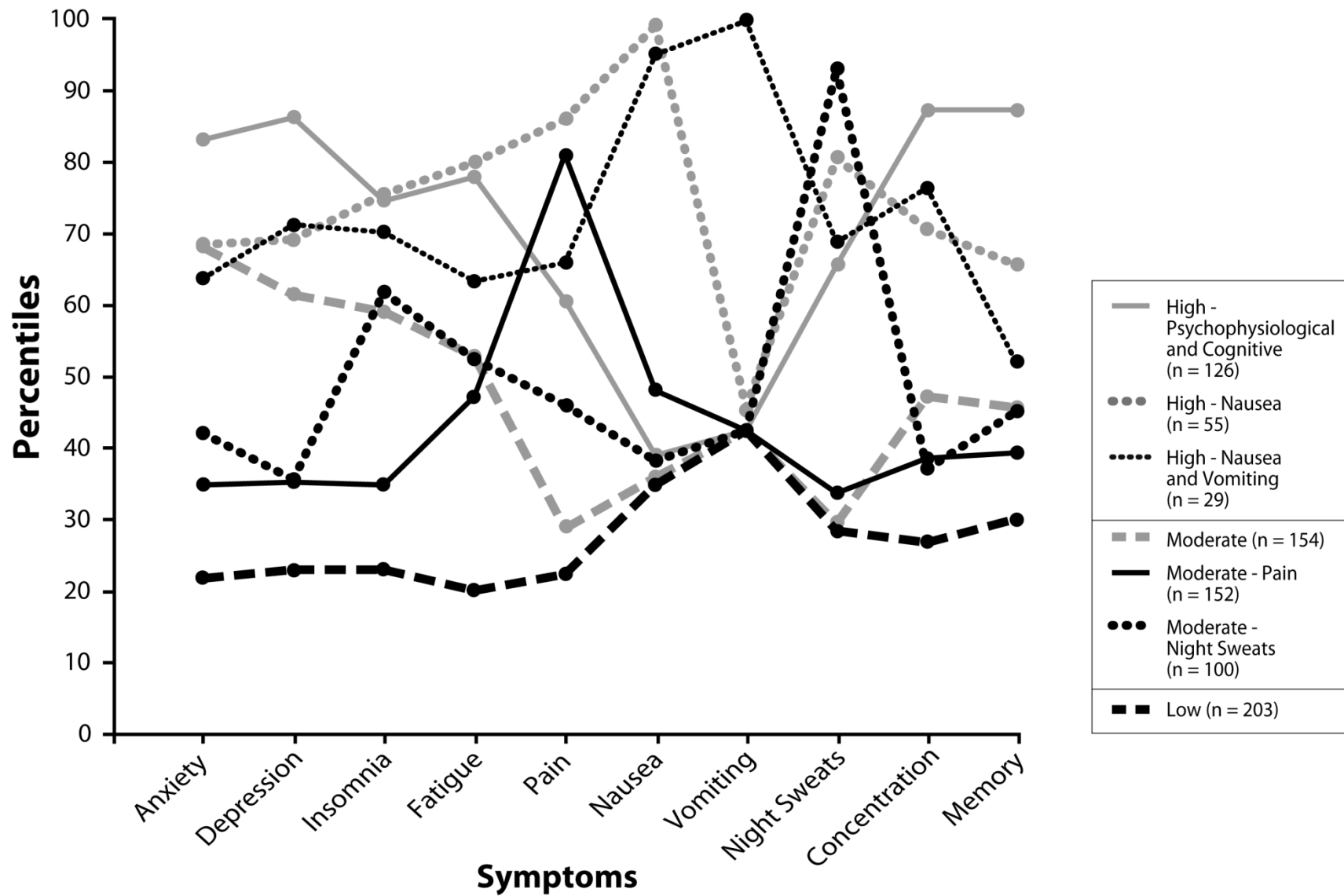


Figure 1. The seven clusters of patients at T1 (baseline).

Note. The first part of the labels provided in the legend refers to the general level of symptoms within each cluster (i.e., Low, Moderate or High); the second part adds precision to some labels depending on the specific symptoms that were predominant within some of these clusters (e.g., night sweats); the third part refers to the number of participants found in each specific cluster (i.e., n = x).

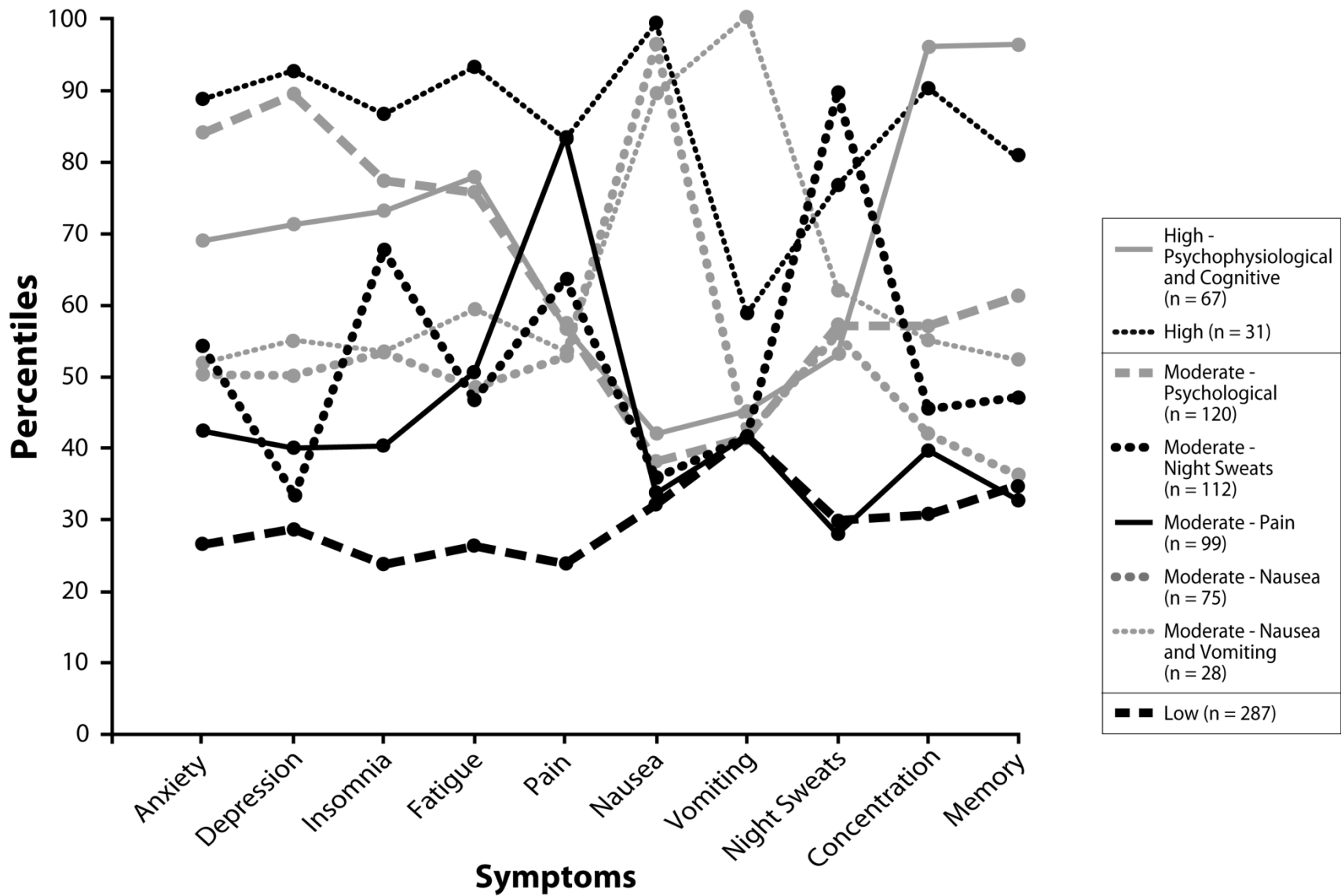


Figure 2. The eight clusters of patients at T2 (2 months).

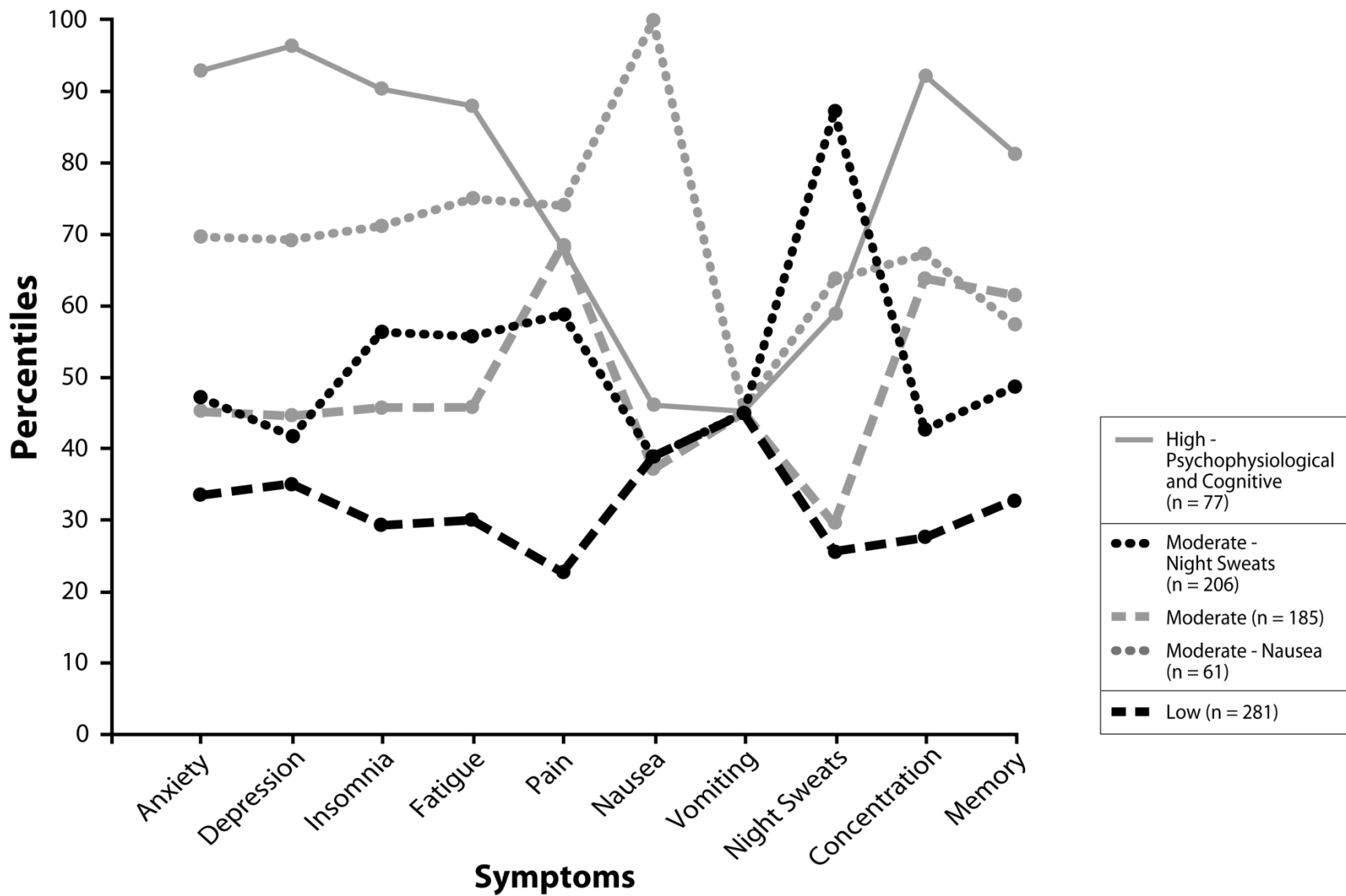


Figure 3. The five clusters of patients at T3 (6 months).

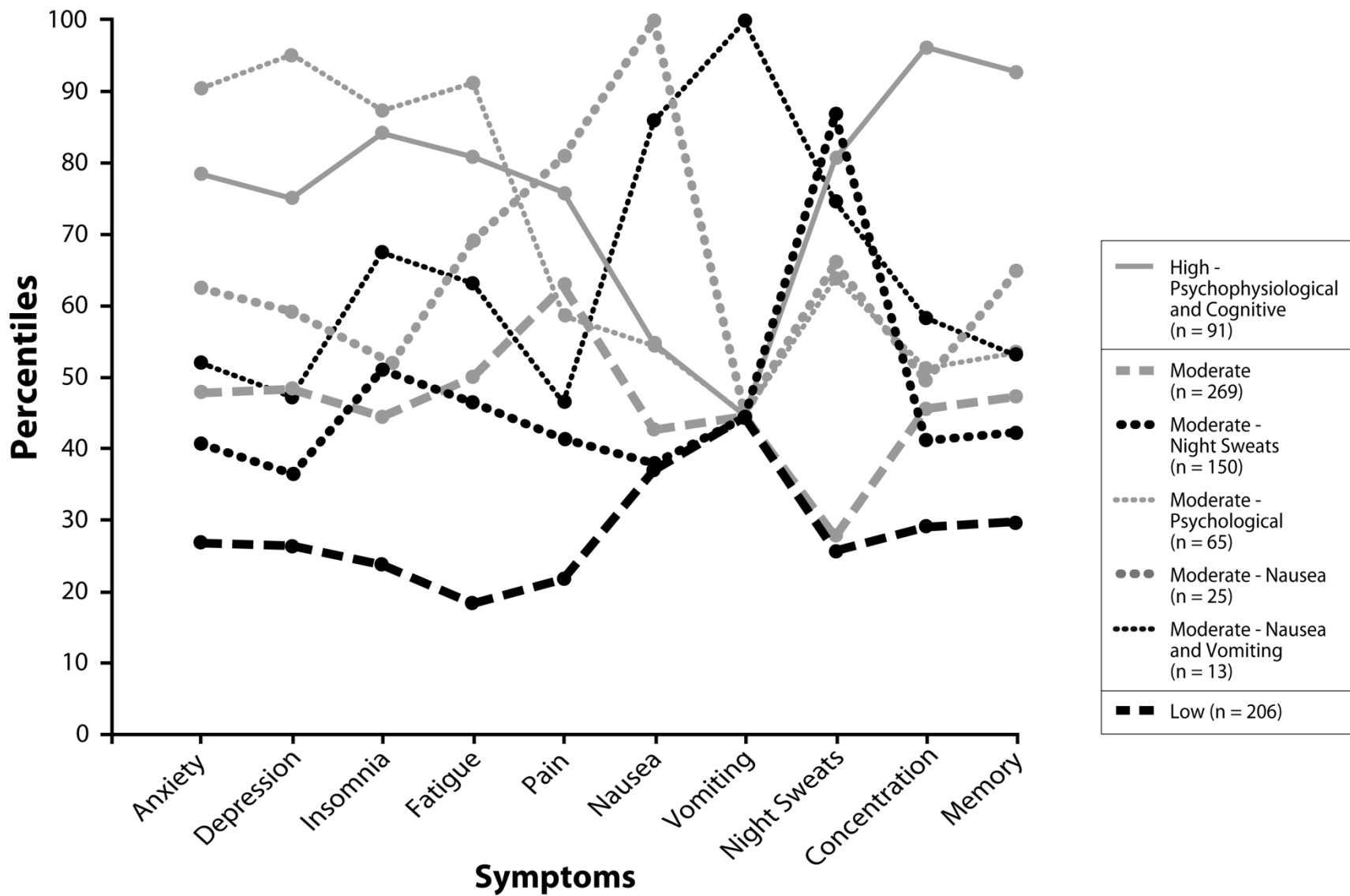


Figure 4. The seven clusters of patients at T4 (10 months).

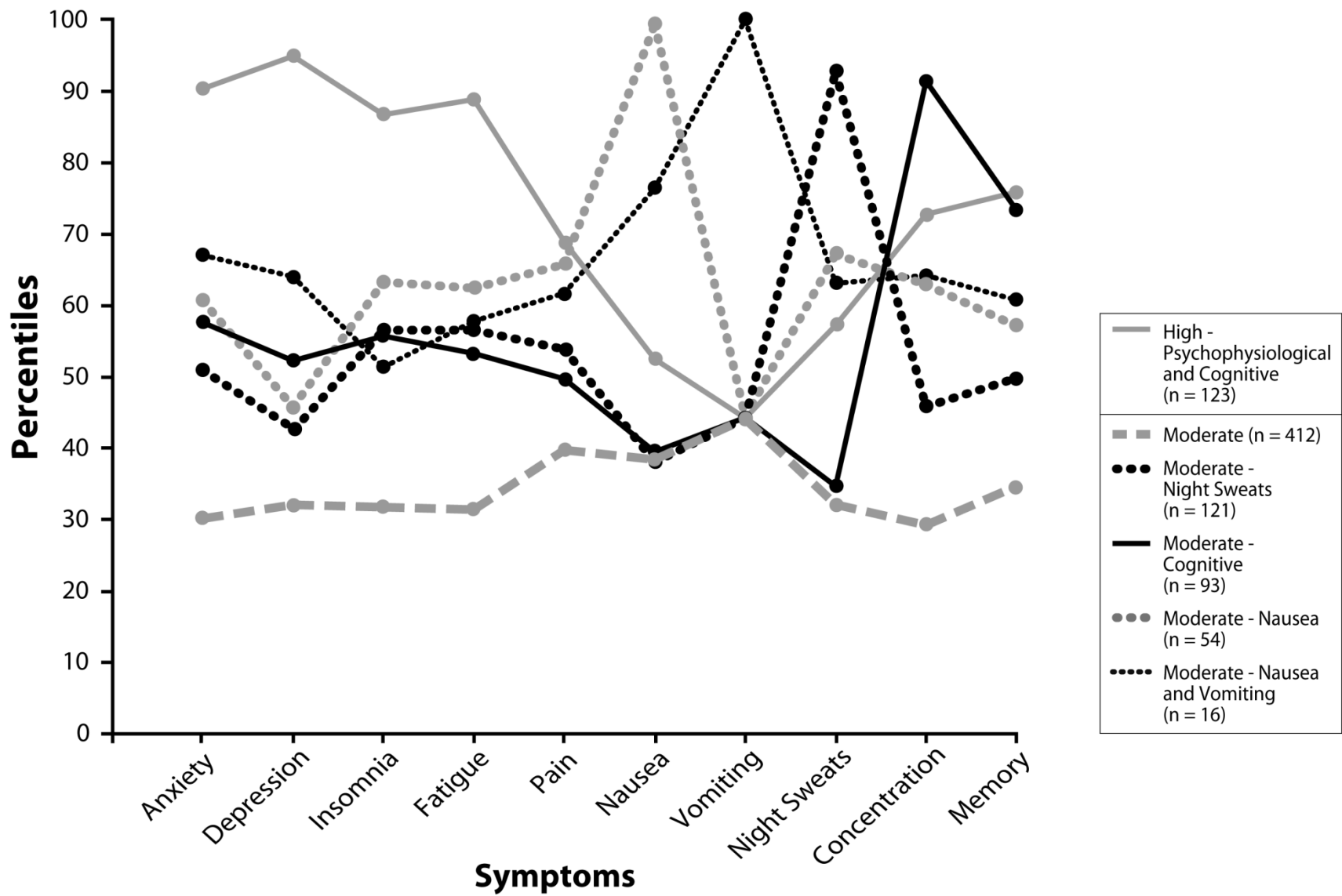


Figure 5. The six clusters of patients at T5 (14 months).

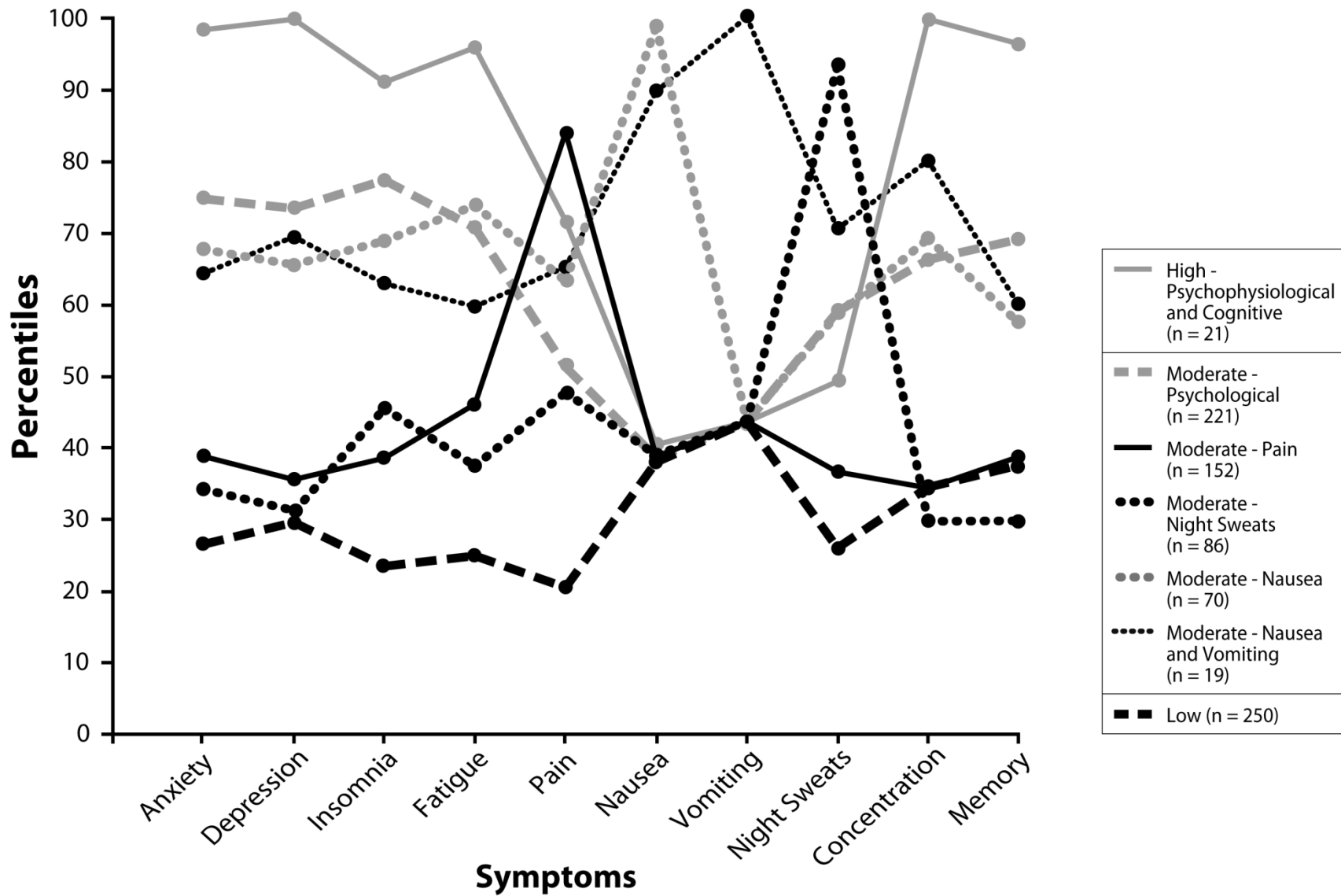


Figure 6. The seven clusters of patients at T6 (18 months).

Appendix

Table 2. *Proportion of each cancer site across clusters obtained at the six time assessments*

	Breast	Prostate	Gyn.	UGI	Other
Proportion in the initial sample	49.40%	28.30%	10.80%	6.30%	5.30%
Clusters					
T1					
Low	32.51*	48.28*	7.39	4.93	6.90
Moderate - Night Sweats	73.00*	14.00*	9.00	2.00	2.00
Moderate - Pain	48.03	26.97	9.87	7.89	7.24
Moderate	49.35	25.32	12.34	8.44	4.55
High - Psychophysiological and Cognitive	55.56	21.43	11.90	5.56	5.56
High - Nausea	58.18	14.55	18.18	7.27	1.82
High - Nausea and Vomiting	62.07	20.69	10.34	3.45	3.45
$\chi^2(24, N=819) = 85.91, p \leq .0001$					
T2					
Low	32.75*	43.55*	10.45	7.67	5.57
Moderate - Night Sweats	61.61	8.93*	19.64*	5.36	4.46
Moderate - Pain	41.41	36.36	11.11	4.04	7.07
Moderate - Psychological	47.50	25.00	8.33	9.17	10.00*
High - Psychophysiological and Cognitive	50.75	32.84	10.45	1.49	4.48
Moderate - Nausea	82.67*	6.67*	5.33	4.00	1.33
High	83.87*	6.45*	3.23	6.45	0.00
Moderate - Nausea and Vomiting	67.86	14.29	7.14	10.71	0.00
$\chi^2(28, N=819) = 139.41, p \leq .0001$					
T3					
Low	33.10*	42.35*	10.68	8.54	5.34
Moderate	42.70	33.51	10.81	7.03	5.95
Moderate - Night Sweats	68.93*	11.65*	11.65	2.43*	5.34
Moderate - Nausea	70.49*	11.48*	6.56	6.56	4.92
High - Psychophysiological and Cognitive	57.14	22.08	10.39	5.19	5.19
$\chi^2(20, N=819) = 101.18, p \leq .0001$					

T4

Low	34.95*	41.75*	9.22	9.22	4.85
Moderate	46.10	33.83	8.92	5.58	5.58
Moderate - Night Sweats	67.33*	16.00*	10.67	0.00*	6.00
High - Psychophysiological and Cognitive	61.54	12.09*	14.29	5.49	6.59
Moderate - Nausea and Vomiting	53.85	15.38	23.08	0.00	7.69
Moderate - Psychological	41.54	26.15	13.85	15.38*	3.08
Moderate - Nausea	72.00	8.00	12.00	8.00	0.00

$$\chi^2(24, N=819) = 91.79, p \leq .0001$$

T5

Moderate	47.09	31.07	11.41	5.34	5.10
Moderate - Night Sweats	67.77*	16.53*	9.92	1.65*	4.13
Moderate - Cognitive	39.78	39.78*	8.60	4.30	7.53
High - Psychophysiological and Cognitive	39.02	27.64	12.20	14.63*	6.50
Moderate - Nausea	64.81	18.52	7.41	5.56	3.70
Moderate - Nausea and Vomiting	43.75	18.75	18.75	18.75*	0.00

$$\chi^2(20, N=819) = 57.35, p \leq .0001$$

T6

Low	37.20*	40.40*	10.80	6.40	5.20
Moderate - Pain	53.95	23.68	9.87	5.92	6.58
Moderate - Night Sweats	67.44*	18.60	11.63	2.33	0.00*
Moderate - Psychological	52.49	23.08	11.31	7.24	5.88
Moderate - Nausea	55.71	25.71	12.86	2.86	2.86
High - Psychophysiological and Cognitive	33.33	38.10	4.76	14.29	9.52
Moderate - Nausea and Vomiting	42.11	21.05	10.53	5.26	21.05*

$$\chi^2(24, N=819) = 58.98, p \leq .0001$$

Note. * = a significant difference ($p \leq .05$) between the proportion of the cancer site in a cluster compared to the proportion in the initial sample.

Table 3. *Proportion of each treatment regimen across clusters obtained at the six time assessments*

	None	Chemo.	Hormon.	Radiat.	All
Proportion in the initial sample	55.61%	3.02%	4.69%	11.73%	24.96%
Clusters					
T1					
Low	70.59*	1.76	5.88	7.06	14.71*
Moderate - Night Sweats	35.94*	6.25	6.25	20.31*	31.25
Moderate - Pain	56.25	2.68	1.79	11.61	27.68
Moderate	51.33	0.88	4.42	14.16	29.20
High - Psychophysiological and Cognitive	47.67	3.40	4.65	12.79	31.40
High - Nausea	51.43	11.43*	2.86	14.29	20.00
High - Nausea and Vomiting	52.94	0.00	11.76	0.00	35.29
	$\chi^2(24, N=597) = 53.23, p \leq .0005$				
T2					
Low	70.12*	1.66	3.73	10.37	14.11*
Moderate - Night Sweats	47.62	1.59	7.94	19.05	23.81
Moderate - Pain	53.85	1.28	5.13	17.95	21.79
Moderate - Psychological	60.67	4.49	5.62	10.11	19.10
High - Psychophysiological and Cognitive	54.90	3.92	1.96	9.80	29.41
Moderate - Nausea	14.29*	4.76	7.14	9.52	64.29*
High	20.00*	5.00	0.00	10.00	65.00*
Moderate - Nausea and Vomiting	26.67	13.33*	6.67	13.33	40.00
	$\chi^2(28, N=599) = 105.62, p \leq .0001$				
T3					
Low	70.43*	3.48	4.78	6.96*	14.35*
Moderate	61.43	1.43	3.57	14.29	19.29
Moderate - Night Sweats	37.82*	2.52	5.88	16.81	36.97*
Moderate - Nausea	25.58*	6.98	4.65	18.60	44.19*
High - Psychophysiological and Cognitive	42.37	3.39	3.39	10.17	40.68*
	$\chi^2(20, N=598) = 73.64, p \leq .0001$				

T4

Low	69.23*	2.37	5.92	7.69	14.79*
Moderate	61.39	2.48	3.47	11.88	20.79
Moderate - Night Sweats	38.71*	2.15	5.38	15.05	38.71*
High - Psychophysiological and Cognitive	37.93	6.90	3.45	13.79	37.93*
Moderate - Nausea and Vomiting	50.00	0.00	0.00	12.50	37.50
Moderate - Psychological	54.00	4.00	4.00	16.00	22.00
Moderate - Nausea	27.78	5.56	11.11	11.11	44.44
$\chi^2(24, N=598) = 52.48, p \leq .001$					

T5

Moderate	61.31	1.64	3.93	11.80	21.31
Moderate - Night Sweats	35.62*	2.74	10.96*	10.96	39.73*
Moderate - Cognitive	68.49	1.37	1.37	9.59	19.18
High - Psychophysiological and Cognitive	54.17	8.33*	3.13	13.54	20.83
Moderate - Nausea	37.84	2.70	5.41	16.22	37.84
Moderate - Nausea and Vomiting	53.85	0.00	0.00	15.38	30.77
$\chi^2(20, N=597) = 47.48, p \leq .0005$					

T6

Low	70.15*	0.50*	5.47	8.46	15.42*
Moderate - Pain	55.14	5.61	1.87	15.89	21.50
Moderate - Night Sweats	33.90*	1.69	11.86*	11.86	40.68*
Moderate - Psychological	48.41	3.82	3.18	12.74	31.85
Moderate - Nausea	48.89	6.67	4.44	15.56	24.44
High - Psychophysiological and Cognitive	63.16	0.00	0.00	10.53	26.32
Moderate - Nausea and Vomiting	41.67	8.33	0.00	25.00	25.00
$\chi^2(24, N=600) = 59.81, p \leq .0001$					

Note. * = a significant difference ($p \leq .05$) between the proportion of the treatment group in a cluster compared to the proportion in the initial sample.

Table 4. Mean scores of altered functioning and quality of life for each cluster obtained across the study

Clusters	Alteration of functioning	Quality of life
T1		
Low	5.69 _a	84.08 _a
Moderate - Night Sweats	12.67 _{ab}	73.06 _b
Moderate - Pain	19.01 _{bc}	68.20 _b
Moderate	14.07 _b	66.45 _b
High - Psychophysiological and Cognitive	25.30 _{cd}	50.80 _c
High - Nausea	30.51 _c	51.21 _c
High - Nausea and Vomiting	28.31 _c	54.76 _c
	$F(6, 808) = 43.53, p \leq .0001$	$F(6, 808) = 43.08, p \leq .0001$
T2		
Low	11.77 _a	77.72 _a
Moderate - Night Sweats	16.81 _{ab}	71.67 _{ab}
Moderate - Pain	22.18 _{bc}	68.75 _{ab}
Moderate - Psychological	27.25 _c	56.41 _c
High - Psychophysiological and Cognitive	36.48 _d	54.62 _c
Moderate - Nausea	16.76 _{ab}	65.98 _b
High	37.28 _d	41.11 _d
Moderate - Nausea and Vomiting	24.59 _{bc}	57.33 _c
	$F(7, 792) = 52.08, p \leq .0001$	$F(7, 790) = 32.76, p \leq .0001$
T3		
Low	6.94 _a	80.24 _a
Moderate	13.45 _a	72.44 _a
Moderate - Night Sweats	14.74 _a	73.45 _a
Moderate - Nausea	26.90 _b	54.10 _b
High - Psychophysiological and Cognitive	33.07 _b	48.44 _b
	$F(5, 792) = 71.67, p \leq .0001$	$F(5, 791) = 49.08, p \leq .0001$

T4

Low	2.86 _a	88.81 _a
Moderate	11.30 _b	73.91 _b
Moderate - Night Sweats	8.82 _{ab}	77.34 _b
High - Psychophysiological and Cognitive	26.15 _d	56.83 _c
Moderate - Nausea and Vomiting	13.58 _{bc}	69.44 _b
Moderate - Psychological	23.52 _d	53.97 _c
Moderate - Nausea	20.29 _{cd}	69.57 _b
$F(6, 755) = 75.35, p \leq .0001$		$F(6, 755) = 58.02, p \leq .0001$

T5

Moderate	5.74 _a	83.99 _a
Moderate - Night Sweats	10.07 _{ab}	72.59 _b
Moderate - Cognitive	13.30 _{ab}	73.08 _b
High - Psychophysiological and Cognitive	27.24 _c	52.60 _c
Moderate - Nausea	16.80 _b	70.16 _b
Moderate - Nausea and Vomiting	17.28 _b	72.22 _b
$F(5, 720) = 62.57, p \leq .0001$		$F(5, 720) = 57.34, p \leq .0001$

T6

Low	3.67 _a	86.52 _a
Moderate - Pain	10.71 _{ab}	76.03 _{ab}
Moderate - Night Sweats	5.70 _a	80.70 _{ab}
Moderate - Psychological	15.83 _{bc}	63.67 _{cd}
Moderate - Nausea	18.52 _c	60.99 _d
High - Psychophysiological and Cognitive	45.27 _d	35.19 _e
Moderate - Nausea and Vomiting	11.40 _{abc}	73.08 _{bc}
$F(6, 697) = 70.78, p \leq .0001$		$F(6, 696) = 50.57, p \leq .0001$

Note. Mean scores with different subscripts are significantly different ($p \leq .05$).

ARTICLE 3 : RELATIONS TEMPORELLES ENTRE LES SYMPTÔMES ET RÔLES PRÉDICTEURS DE CEUX-CI

La présente recherche explore les relations temporelles entre l'anxiété, la dépression, l'insomnie, la fatigue et la douleur dans les 18 mois suivants la chirurgie auprès de 828 patients atteints d'un cancer non métastatique. Les participants ont complété différents questionnaires à la période péri-opératoire (T1), ainsi que 2 (T2), 6 (T3), 10 (T4), 14 (T5) et 18 (T6) mois plus tard. Entre 13 et 61% de la variance de chaque symptôme est expliquée par le modèle d'équations structurelles final. Les paramètres reliant un même symptôme entre deux temps d'évaluation subséquents ont montré les coefficients les plus élevés, qui étaient tous significatifs. Plusieurs paramètres croisés, reliant deux symptômes différents entre deux temps de mesure consécutifs, se sont avérés significatifs, bien que leurs coefficients étaient moins élevés. La fatigue est fréquemment apparue comme un prédicteur significatif du niveau ultérieur de dépression, d'insomnie et de douleur, alors que l'anxiété a souvent prédit de façon significative le niveau d'insomnie au temps suivant. Ces résultats soulignent l'importance d'offrir des interventions dès le début de la trajectoire de soins oncologiques, telles la restructuration cognitive et l'activité physique, pour améliorer les symptômes d'anxiété et de fatigue et par conséquent diminuer la sévérité des autres symptômes.

Which Symptoms Come First? Exploration of Temporal Relationships Between Cancer-Related Symptoms Over an 18-month Period

Claudia Trudel-Fitzgerald¹⁻², B.A., Josée Savard¹⁻², Ph.D., & Hans Ivers¹⁻², Ph.D.

1 School of Psychology, Université Laval

2 Laval University Cancer Research Center

Correspondence concerning this article should be addressed to: Josée Savard, Ph.D.

Laval University Research Center, 11 Côte du Palais, Québec, Québec, Canada, G1R 2J6.

Tel: (418) 691-5281; Fax: (418) 691-2971; e-mail: josee.savard@psy.ulaval.ca

Acknowledgments:

We sincerely thank the patients for their participation and Fred Sengmueller for revising the manuscript. This research was supported by a training award held by the first author from the Canadian Institutes of Health Research, a grant from the Canadian Institutes of Health Research (MOP-69073) and a research scientist award from the *Fonds de la Recherche en Santé du Québec* to the second author.

Trudel-Fitzgerald, C., Savard, J., & Ivers, H. (2013). Which Symptoms Come First? Exploration of Temporal Relationships Between Cancer-Related Symptoms Over an 18-month Period. *Annals of Behavioral Medicine*, 45(3), 329-337.(Springer)

Abstract

Background: Anxiety, depression, insomnia, fatigue and pain are frequently reported by cancer patients. These symptoms are highly interrelated. However, few prospective studies have documented the sequence with which symptoms occur during cancer care. Purpose: This longitudinal study explored the temporal relationships between anxiety, depression, insomnia, fatigue and pain over an 18-month period in a large population-based sample of non-metastatic cancer patients (N=828), using structural equation modeling. Methods: The patients completed a battery of self-report scales at baseline, 2, 6, 10, 14 and 18 months later. Results: The relationships between the same symptom at two consecutive assessments showed the highest coefficients ($\beta=.29$ to $.78$; all $ps \leq .05$). Cross-loading parameters ($\beta=.06$ to $.19$; $ps \leq .05$) revealed that fatigue frequently predicted subsequent depression, insomnia and pain, whereas anxiety predicted insomnia. Conclusions: Fatigue and anxiety appear to constitute important risk factors of other cancer-related symptoms and should be managed appropriately early during the cancer care trajectory.

Keywords: cancer, symptoms, temporal relationships, structural equation modeling, path analysis.

Running title: Temporal relationships between cancer-related symptoms

Introduction

Cancer patients are likely to experience a variety of psychological and somatic symptoms, such as anxiety, depression, insomnia, fatigue and pain, from the time of their diagnosis to months and sometimes years after the end of their treatment (Esther Kim, et al., 2009; National Institutes of Health, 2002). These symptoms rarely occur alone and can influence each other during the cancer care trajectory. Indeed, many longitudinal studies have shown that the severity level of one symptom (e.g., depression) can predict that of the same symptom at a subsequent time assessment (Ahlberg, et al., 2005; Couper, et al., 2010; Dahl, et al., 2011; Hill et al., 2011; Hyphantis, et al., 2011; Miaskowski, et al., 2008; Servaes, et al., 2007; Sharma, Sharp, Walker, & Monson, 2007; P. Stone, et al., 2001). For example, results from a study conducted in 144 colorectal cancer patients showed that their baseline level of anxiety and depressive symptoms significantly predicted the increase of the same symptoms in the following year (Hyphantis, et al., 2011).

Other findings have also revealed that temporal relationships also exist between different symptoms (e.g., anxiety symptoms at one time assessment predicting the level of fatigue found at a subsequent time assessment; L. F. Brown & Kroenke, 2009; S. C. Chen, et al., 2011; De Vries, et al., 2009; Den Oudsten, et al., 2009; Geinitz, et al., 2004; Liu, et al., 2012; Miaskowski, et al., 2011; Servaes, et al., 2007; P. Stone, et al., 2001). In a recent study, 82 men undergoing radiation therapy for prostate cancer completed questionnaires at several time points over a 6-month period (Miaskowski, et al., 2011). Results showed that trait anxiety and depression symptoms, but not fatigue and pain, at baseline predicted sleep difficulties throughout the duration of the study. Conversely, previous reviews have underlined that fatigue and pain may be major risk factors for the development or increase of insomnia symptoms in cancer patients (Roscoe, et al., 2007; J. Savard & Morin, 2001; Theobald, 2004; Vena, et al., 2004). Further research is needed to resolve these inconsistent findings and address the limitations of prior research. For example, most of the studies were conducted using a small sample (i.e., mainly from 41 to 223 participants), which limits the statistical power and therefore, the complexity of the analyses that can be computed. Some statistical procedures such as structural equation modeling are more appropriate to study temporal associations between symptoms (L. F. Brown & Kroenke, 2009) but these analyses generally require a large number of participants (Byrne, 2008; Tabachnik & Fidell, 2006; Thompson, 2000). Furthermore, their study design often comprised two or three time points only,

which limits the capacity of investigating the consistency of the pattern of temporal relationships over time. Indeed, stronger inferences about cause and effect relationships can be made from results obtained with several time assessments (Klem, 2000). Getting a clearer picture of the temporal relationship between cancer-related symptoms appears to be very relevant from a clinical standpoint. By better understanding the sequence with which symptoms occur, interventions targeting symptoms that seem to appear first in the cancer care trajectory could be developed in order to prevent the incidence of other symptoms.

The main goal of this study was to explore temporal relationships between anxiety, depression, insomnia, fatigue and pain, over an 18-month period in a large population-based sample of non-metastatic cancer patients, using structural equation modeling. More precisely, this research aimed at examining to what extent the severity level of one specific symptom can uniquely and significantly predict the severity level of the same symptom and each of the other symptoms at the subsequent time point. It was postulated that the severity level of one specific symptom would significantly predict scores of the same symptom at the subsequent time point, consistently throughout the cancer care trajectory. No specific hypothesis was stated on associations between different symptoms because of the inconsistent results obtained thus far.

Method

Participants

Inclusion criteria were: (a) confirmed first diagnosis of non-metastatic cancer; (b) scheduled to receive curative surgery; (c) between 18 and 80 years of age; and (d) able to read and understand French. Exclusion criteria were: (a) administration of neoadjuvant cancer treatment; (b) upcoming surgery as part of brachytherapy for prostate cancer, because of its very distinct side effects profile; (c) severe cognitive impairments (e.g., Alzheimer's disease) or severe psychiatric disorder (e.g., psychosis) as noted in the medical chart, observed at recruitment, or reported by the patients; d) having been diagnosed by a physician or being treated for a sleep disorder other than insomnia (e.g., sleep apnea) as reported by the patient; and (e) severe visual, hearing or language defects impairing the capacity to complete the measures. Surgery that is done with a curative intent, in non metastatic cancer patients, is usually scheduled early in the cancer care trajectory. We chose to recruit patients scheduled to receive surgery in order to be able to follow them from the beginning of their treatment path.

This study was part of a larger longitudinal study on the epidemiology of insomnia in the context of cancer (J. Savard, et al., 2011; J. Savard, J. Villa, et al., 2009). Potential participants were recruited at L'Hôtel-Dieu de Québec (*Centre hospitalier universitaire de Québec*; CHUQ) and Hôpital du St-Sacrement (*Centre hospitalier affilié universitaire de Québec*; CHA), in Quebec City, Canada from 2005 to 2007. The study was approved by the research ethics committees of the CHUQ, the CHA, and of the Université Laval. All patients meeting the initial inclusion criteria were approached by a research assistant on the day of their pre-operative visit to explain the study goals and further assess their eligibility. Of the 3196 patients solicited to take part in the larger study, 1677 (52.5%) were eligible and 962 agreed to participate (57.4%). Differences between these patients and the ones who refused to participate are described elsewhere (J. Savard, et al., 2011). From the original sample of 962 participants, 86.1% completed at least 50% of this study's variables for at least 50% of the assessment points (N=828), which formed the sample for the current study. This decision was supported by evidence that patients who were excluded on this basis (N=134) had a much larger amount of missing data (77.3%) on the symptom variables, compared to 6.4% only for participants included in the final sample. Patients who were excluded due to this criterion were more likely to be widowed, $\chi^2(1, N=134)=18.16, p<.0001$, to receive chemotherapy, $\chi^2(1, N=134)=39.4, p<.0001$, to have a gynaecological, $\chi^2(1, N=134)=3.90, p=.05$ or a urinary and gastrointestinal (UGI) cancer, $\chi^2(1, N=134)=7.43, p=.006$ and less likely to be married, $\chi^2(1, N=134)=5.78, p=.02$ and to receive a combination of chemotherapy, radiation and hormone therapy as adjuvant treatments, $\chi^2(1, N=134)=5.27, p=.02$. However, they were not significantly different at baseline on any of the main dependent (symptoms) variables.

Procedure

The study used a prospective longitudinal design comprising six time assessments: baseline (T1), 2 (T2), 6 (T3), 10 (T4), 14 (T5), and 18 months (T6). At T1, participants were given a battery of self-report scales which they had to complete and mail back within the following week. Then, a phone interview was conducted to obtain missing data and review the most challenging items to fill out in order to increase the reliability of the data. Although patients were recruited before surgery, the majority (79.7%) chose to complete the baseline measures after being operated. The same procedure was used from T2 to T6, except that the questionnaires were mailed. Participants received a compensation of 20\$ CAD for each time assessment completed.

Measures

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Zigmond & Snaith, 1983)

This questionnaire includes 14 items divided into two subscales: depression and anxiety (7 items each). The HADS contains no somatic items, which could be confounded with symptoms of the medical condition. The 4-point Likert scale ranges from “0” to “3”. The total for each subscale ranges from 0 to 21 (A. J. Roth, et al., 1998; J. Savard, et al., 1998). The French-Canadian version has psychometric qualities equivalent to those of the original English version (J. Savard, et al., 1998).

Insomnia Severity Index (ISI; Bastien, et al., 2001)

The ISI includes seven items which evaluate the perceived severity of: (a) difficulties falling asleep; (b) difficulties maintaining sleep; (c) early morning awakenings; (d) the degree of dissatisfaction with current sleep; (e) the degree to which sleep difficulties interfere with daytime functioning; (f) the degree to which others notice the deterioration of functioning related to the sleep problem; and (g) the level of distress or worry caused by the sleep difficulties. The 5-point Likert scale ranges from “0” (*not at all*) to “4” (*extremely*), for a total score ranging from 0 to 28 (Blais, et al., 1997). The French-Canadian version of the ISI was empirically validated among cancer patients (M. H. Savard, et al., 2005; Smith & Trinder, 2001), with psychometric properties similar to those found in the general population (Bastien, et al., 2001).

Multidimensional Fatigue Inventory (MFI; Fillion, et al., 2003)

The French-Canadian version used is a short form of the original MFI (Smets, et al., 1995). It contains 15 items divided into four sub-scales but only the general and physical fatigue subscale was used for this study (7 items), in order to avoid the potential overlap between other dimensions of fatigue and depression (e.g., loss of motivation). The items are evaluated on a Likert scale ranging from “0” (*not at all*) to “4” (*extremely*). The French-Canadian version of the MFI has excellent psychometric qualities (Fillion, et al., 2003).

Physical Symptoms Questionnaire (PSQ)

An adaptation of the *Memorial Symptom Assessment Scale* (Portenoy, et al., 1994) was developed to assess the frequency of 19 somatic symptoms often reported by cancer patients. Each item is scored on a Likert scale, ranging from “0” (*never*) to “4” (*often*). Only the pain item was used in the current study.

Demographic and cancer characteristics

Participant's age, education level, marital, employment and socioeconomic status were collected using a questionnaire. Cancer-related data (e.g., cancer site and stage, and adjuvant treatments received) were taken from the patient's medical record.

Statistical Analyses

Raw data were entered twice by independent assistants and were cross-validated to ensure maximal integrity. They were examined for distribution and missing data using standard procedures (Tabachnik & Fidell, 2006). As already explained, participants who had significant missing data ($n=134$) were excluded from the sample. A direct maximum-likelihood imputation was then performed, using the expectation maximization algorithm (P. L. Roth, 1994), which yielded a sample of 828 participants with complete data (all five symptoms for all six assessments). Since structural equation modeling techniques assume multivariate normality (Ullman, 2006), multivariate outliers ($n = 38$) were first identified with the Mahalanobis' distance computed on the five symptoms at the six time assessments ($df = 30$, $\alpha = .001$) and then dropped, leaving a sample of 790 participants for the structural equation model. These statistical procedures were completed using SAS 9.1.3 (SAS Institute, 2004) and a standard alpha level of 5%.

Structural equation modeling (EQS software, version 6.1; Bentler & Wu, 1995) was used in order to explore the directional temporal relationships between anxiety, depression, insomnia, fatigue and pain. More specifically, a path analysis based on these observed variables (symptoms) examined to what extent the severity level of one specific symptom uniquely and significantly predicted the severity level of the same symptom and other symptoms at the subsequent time point. This statistical analysis was chosen over multivariate regressions because: a) it makes it possible to test multiple temporal relationships simultaneously; b) it provides model fit indices on the model adequacy and; c) it enables comparisons between different models (Byrne, 2008; Klem, 2000; Ullman, 2006).

Except for temporal relationships between the same symptom at two different time points, no consistent pattern emerged from previous studies regarding temporal relationships between different symptoms. Thus, a saturated model was favored as a starting point to explore these relationships between the five symptoms across the six time points, as recommended by Byrne (2008). More precisely, all possible temporal relationships (parameters) between two consecutive

time points (temporal intervals) were tested, in addition to the correlations between the five independent variables (symptoms at T1) and between all error terms associated with the dependent variables (symptoms from T2 to T6), respectively. With the aim of keeping the model as parsimonious as possible, parameters between non-consecutive time points (e.g., between T2 and T4) or predicting symptoms in an opposite direction (e.g., T4 predicting T3) were not investigated. Then, following an iterative procedure based on the Lagrange and Wald tests, parameters were dropped or added until the most parsimonious model with the most adequate fit indices (i.e., χ^2/df ratio, CAIC, RMSEA, CFI and NNFI) was obtained.

Afterwards, a second model was tested, in order to verify to what extent the more stable relationships observed could be generalized to all time points. More precisely, parameters that were found to be significant for the majority of the temporal intervals (≥ 3 out of 5 intervals) were then generalized to the complete model (all 5 temporal intervals). The fit indices of this second model were compared to the first model and a chi-square test on the fit difference was computed to determine whether these models differed significantly.

Results

Demographic and Medical Characteristics

Table 1 presents the main characteristics of the study sample at baseline (N=828). The French-Canadian participants were 56.9 years old on average and most of them were women (68.8%). The most frequent cancer sites were breast (49.4%) and prostate (28.3%) and, most commonly, patients had localized disease (i.e., stage I or II: 73.7%). Surgery only (40.8%) and the combination of chemotherapy, radiation and hormone therapies (18.0%) were the most common treatment regimens received.

Temporal Relationships From T1 to T6 (Model 1)

Mean scores obtained for each symptom are reported elsewhere (Trudel-Fitzgerald, Savard, & Ivers, in press). Model 1 is shown in Figure 1. The correlations obtained between each independent variable (symptoms at T1) were all significant ($ps \leq .01$; $r = .11$ to $.61$), as were the correlations observed between the error terms of each dependent variable (symptoms from T2 to T6; $ps \leq .05$; $r = .07$ to $.56$), except one (E4 with E28). Nearly half of the parameters (62 out of 125) were significant ($ps \leq .05$) and remained in the model after completing the iterative selection procedures. Among these significant associations, all parameters representing the temporal

relationship for a given symptom between two consecutive time points were significant (β from .29 to .78). Several cross-loading parameters (i.e., a symptom predicting another symptom) were significant, but they exhibited smaller coefficients (β from .06 to .19). Between 13% and 61% of the variance of each symptom was explained by this final model.

Mean coefficients for the complete model were computed and are presented in Table 2. No significant parameter was found for the relationship “depression \rightarrow fatigue” and for “depression \rightarrow pain”, across the six time points, as is also shown in Figure 1. The total number of significant parameters reported in Table 2 suggests that fatigue was the most contributive predictor over the course of the study (as is also exhibited in Figure 1). More precisely, this variable had a significant relationship with subsequent symptoms 72% of the time (18 significant parameters out of 25). Specifically, fatigue significantly predicted depression (i.e., T1 to T2, T2 to T3, T4 to T5, T5 to T6), insomnia (i.e., T1 to T2, T3 to T4, T5 to T6) and pain (i.e., T1 to T2, T3 to T4, T4 to T5, T5 to T6) at least for three temporal intervals out of five. Anxiety was another important predictor (15 out of 25 parameters), especially of insomnia scores at the subsequent time point (i.e., T1 to T2, T2 to T3, T4 to T5, T5 to T6). The variable that was the most consistently predicted by other symptoms at the previous time point was insomnia (14 out of 25), although depression and pain were also significantly predicted by other symptoms assessed priorly in 13 out of 25 possible relationships.

Generalization of the Stable Temporal Relationships (Model 2)

Since the results revealed a number of relationships that were fairly stable over time, namely fatigue predicting depression, insomnia and pain, and anxiety predicting insomnia, another model (Model 2) was tested to examine to what extent these relationships could be generalized to all temporal intervals. Specifically, in Model 2, these parameters were entered for each temporal interval (i.e., T1 to T2, T2 to T3, T3 to T4, T4 to T5 and T5 to T6), in addition to the parameters already found to be significant between some symptoms at two consecutive time points. The comparison of global fit indices for Model 2 (the generalized model) and for Model 1 (the final model) is presented in Table 3 and reveals better indices for Model 1. More precisely, lower χ^2/df ratio, CAIC and RMSEA values, and higher CFI and NNFI indices were found with Model 1. Finally, the chi-square test computed between Models 1 and 2 was statistically significant, $\chi^2(16, N=790)=253.68, p = .01$. Thus, the generalization of the more stable parameters to the whole model significantly decreased the data fit, which suggests that these

temporal relationships were not present for all time points in this study. Model 1 was therefore retained.

Discussion

The goal of this study was to examine temporal relationships between anxiety, depression, insomnia, fatigue and pain, over an 18-month period in a large sample of cancer patients, using structural equation modeling. More precisely, this research aimed at evaluating to what extent the severity level of a specific symptom can uniquely and significantly predict the severity level of the same symptom and other symptoms at the subsequent time point. As hypothesized, and consistent with previous studies, the severity level of a specific symptom significantly predicted that of the same symptom at the subsequent time point, for all symptoms and for all temporal intervals. Moreover, these relationships yielded the strongest coefficients.

Despite their lower magnitude, several cross-loading parameters were found to be significant. The findings revealed that fatigue was the most important predictor of other symptoms at the subsequent time point. One of the more constant relationships of fatigue over time was with future levels of insomnia, which might appear counter-intuitive at first sight. Fatigue is the most common complaint of patients with sleep disturbances, hence it is more frequently perceived as a consequence rather than a risk factor of insomnia (e.g., J. Savard & Morin, 2001; Wagner & Cella, 2004). However, in order to cope with the fatigue related to treatment, cancer patients often adopt maladaptive sleep behaviors, such as day napping and spending more time awake in their bed, which may disrupt circadian rhythms in the long run and increase the risk of insomnia (Liu, et al., 2012; J. Savard & Morin, 2001; J. Savard, J. Villa, et al., 2009; Theobald, 2004). Besides insomnia, fatigue also frequently predicted pain and depression. The influence of fatigue on future levels of pain may take place through a deconditioning process (Fishbain, et al., 2003; Gatzounis, Schrooten, Crombez, & Vlaeyen, 2012; P. C. Stone & Minton, 2008). By reducing their level of activity, a strategy commonly used by cancer patients to preserve their energy, they become vulnerable to a muscle deconditioning that can lead to increased pain when more vigorous activities are resumed. Carrying out fewer daily activities may also precipitate depressed mood. Indeed, the reduction of positive reinforcements normally resulting from personal and social activities may significantly contribute to the development of depression (Dimidjian, Martell, Addis, & Herman-Dunn, 2008). Although behavioral mechanisms of relationships between fatigue and other symptoms are plausible, the possibility of

biological mechanisms should not be overlooked. Indeed, fatigue can reflect the presence of increased neoplastic activity which may better explain the occurrence of other symptoms (e.g., pain).

It is noteworthy that the fatigue level reported at the 14-month assessment (T5), when less than 5% of the patients were still receiving chemotherapy or radiation therapy, significantly predicted all other symptoms at the following time point. This finding suggests that the severity of fatigue at the end of adjuvant treatments remains a relevant treatment target to help relieving general psychological distress often reported during this transition to the “survivorship” phase (Allen, Savadatti, & Levy, 2009; Molassiotis, et al., 2010).

Anxiety appeared as another important predictor of other variables, especially of insomnia, a result that is consistent with numerous longitudinal studies conducted in cancer patients (e.g., Colagiuri, et al., 2011; Miaskowski, et al., 2011; J. Savard, J. Villa, et al., 2009). Psychophysiological arousal and catastrophic thoughts (e.g., “I’ll never be able to do everything I have to do at work tomorrow if I don’t sleep well.”) are characteristics commonly found in anxious individuals that could contribute to triggering sleep difficulties (Espie, 2002; Harvey, Tang, & Browning, 2005). In addition, the level of anxiety at the 2-month assessment (T2) significantly predicted the level of all other symptoms at the 6-month evaluation (T3). Given that the highest proportion of patients receiving adjuvant treatments was at two months (T2; 52.9%), these results suggest that interventions focusing on anxiety symptoms early in the cancer care trajectory might prevent the aggravation of other symptoms during the next few months.

The final model showed that levels of depression never significantly predicted fatigue levels at the subsequent time point. Hence, the relationship between depression and fatigue does not seem to be bidirectional, as is generally believed. The majority of previous studies that have found a significant association between these two symptoms looked at the relationship in only one direction (e.g., Bower et al., 2006; de Graeff, et al., 2000; De Vries, et al., 2009; Geinitz, et al., 2004). One of the few studies that have investigated this relationship bidirectionally (Visser & Smets, 1998) showed that fatigue predicted depressive mood better than depressive mood predicted fatigue, as in the current results.

The absence of significant associations between depression and pain, in both directions (except pain at T3 → depression at T4), is also worth discussing. This somewhat surprising result is probably due to our study sample composed of patients with localized cancer, who are less

likely to experience chronic pain (Burton, et al., 2007; Edrington, et al., 2007; Potter & Higginson, 2004). It should also be underlined that our measure of pain, which encompasses both cancer- and non-cancer-related pain, was perhaps not specific enough.

Lastly, the second model tested failed to show a constant pattern of temporal relationships in the current sample. In fact, the statistical analyses rejected the generalization of the four stable relationships found in Model 1 (i.e., anxiety → insomnia; fatigue → depression; fatigue → insomnia; fatigue → pain) to all time points and favored Model 1. These results suggest that changes occurring during the cancer care trajectory, such as cancer treatments received and the side effects they induced, alter the nature and strength of the relationships found between the symptoms.

Although one could argue that the current fit indices did not reach the recommended cutoffs usually found in the literature, the final model offers relatively good fit indices given the constraints initially set. It is indeed desirable to have: (a) a low value on the following indices: between 5.00 and 2.00 for the χ^2/df ratio, under 0.08 (more desirably under 0.05) for the RMSEA and between 0.00 and 0.08 for its confidence interval; and (b) a high value on the following indices: over 0.90 (more desirably over 0.95) for the CFI and the NNFI (Byrne, 2008; Hooper, Coughlan, & Mullen, 2008; Hu & Bentler, 1999; Thompson, 2000; Ullman, 2006). However, in order to keep the model as parsimonious as possible, some constraints were initially set (i.e., no parameter was tested between two non-consecutive time points or in the opposite direction), which consequently limited the capacity to reproduce the observed variance/covariance matrix, and explained the lower, but still acceptable, fit indices of the final model.

Many strengths of this study should be emphasized. First, the large population-based sample size, composed of patients with diverse cancer characteristics, contributed to maximizing the generalization of the findings and offered enough statistical power to compute more complex statistical analyses, while the use of specific, reliable and valid questionnaires enhanced the study's internal validity. Second, numerous prospective, repeated measurements at specific time points over an 18-month period allowed us to examine the stability of temporal relationships throughout the cancer care trajectory. Nonetheless, this study has some limitations that should be underlined. First, the analyses were exploratory, since no clear pattern of findings or theoretical model were available in the literature. Replication of these results is therefore strongly warranted. Second, time points were separated by a relatively long period of time, which was four months in

most of the cases. It is possible that other temporal relationships would have been observed with shorter intervals that were not captured in this study. Third, the temporal relationships obtained between cancer-related symptoms do not imply causality. Other psychological and biological factors, that were not measured in this study, might better explain the occurrence of these symptoms. Fourth, the potential influence of patients' socio-demographic characteristics and clinical variables (e.g., cancer site, adjuvant treatments) on the evolution of cancer-related symptoms were not controlled for in the analysis.

Besides the necessity of replicating the current results, including in studies with shorter time intervals, future studies should investigate other symptoms that may be interrelated with those assessed in this study. For instance, hot flashes may mediate the relationship between anxiety and insomnia, as these symptoms have been shown to be positively associated with both anxiety (e.g., Freeman et al., 2005) and sleep difficulties (e.g., M. H. Savard, Savard, Trudel-Fitzgerald, Ivers, & Quesnel, 2011). Cognitive disturbances, which may be a consequence of sleep impairments (Caplette-Gingras, Savard, Savard, & Ivers, 2013), could also lead to depressive symptoms. More studies are also warranted on the possible role of other side effects of treatments, such as urinary incontinence or sexual dysfunctions (Carter, Penson, Barakat, & Wenzel, 2012; Denlinger & Barsevick, 2009; Mirza, Griebing, & Kazer, 2011; Sadovsky et al., 2010) and on potential biological mechanisms.

This exploratory study also points to suggestions for interventions. The level of a specific symptom was the strongest predictor of the same symptom afterwards, but could also significantly predict the subsequent level of other symptoms. For instance, it would appear that providing patients with cognitive and behavioral strategies targeting dysfunctional thoughts and maladaptive behaviors associated with anxiety could be offered in order to decrease anxiety levels, but also to prevent the development of insomnia symptoms. Fatigue was a significant predictor of many other symptoms throughout the cancer care trajectory, especially after completion of adjuvant treatments. It seems therefore relevant to specifically treat fatigue *per se*, but also to prevent the development or the aggravation of other symptoms over time. For example, cognitive-behavioral strategies, such as behavioral activation and physical activity, as well as cognitive restructuring and pacing, have been found to be efficacious for reducing fatigue symptoms in cancer patients (Kangas, Bovbjerg, & Montgomery, 2008; Mustian et al., 2007; Servaes, et al., 2002; Wagner & Cella, 2004) and could be used as preventive interventions.

Disclosures

The authors report no conflicts of interest.

References

- Ahlberg, K., Ekman, T., & Gaston-Johansson, F. (2005). The experience of fatigue, other symptoms and global quality of life during radiotherapy for uterine cancer. *International Journal of Nursing Studies*, 42(4), 377-386.
- Allen, J. D., Savadatti, S., & Levy, A. G. (2009). The transition from breast cancer 'patient' to 'survivor'. *Psycho-oncology*, 18(1), 71-78.
- Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, 2(4), 297-307. doi: S1389945700000654 [pii]
- Bentler, P. M., & Wu, E. J. C. (1995). *EQS for Windows User's Guide*. Encino, CA: Multivariate Software.
- Blais, F. C., Gendron, L., Mimeault, V., & Morin, C. M. (1997). Évaluation de l'insomnie: Validation de trois questionnaires. *L'Encéphale*, 23(6), 447-453.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Desmond, K. A., Bernards, C., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., et al. (2006). Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: A longitudinal investigation. *Cancer*, 106(4), 751-758.
- Brown, L. F., & Kroenke, K. (2009). Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: A systematic review. *Psychosomatics*, 50(5), 440-447.
- Burton, A. W., Fanciullo, G. J., Beasley, R. D., & Fisch, M. J. (2007). Chronic pain in the cancer survivor: A new frontier. *Pain Medicine*, 8(2), 189-198.
- Byrne, B. M. (2008). *Structural Equation Modeling with EQS: Basic Concepts, Applications, and Programming* (2nd ed.). New York: Routledge.
- Caplette-Gingras, A., Savard, J., Savard, M. H., & Ivers, H. (2013). Is insomnia associated with cognitive impairments in breast cancer patients? *Behavioral Sleep Medicine*, 11, 1-19.
- Carter, J., Penson, R., Barakat, R., & Wenzel, L. (2012). Contemporary quality of life issues affecting gynecologic cancer survivors. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 26(1), 169-194.
- Chen, S. C., Liao, C. T., & Chang, J. T. (2011). Orofacial pain and predictors in oral squamous cell carcinoma patients receiving treatment. *Oral Oncology*, 47(2), 131-135.

- Colagiuri, B., Christensen, S., Jensen, A. B., Price, M. A., Butow, P. N., & Zachariae, R. (2011). Prevalence and predictors of sleep difficulty in a national cohort of women with primary breast cancer three to four months postsurgery. *Journal of Pain and Symptom Management, 42*(5), 710-720.
- Couper, J. W., Love, A. W., Duchesne, G. M., Bloch, S., Macvean, M., Dunai, J. V., et al. (2010). Predictors of psychosocial distress 12 months after diagnosis with early and advanced prostate cancer. *Medical Journal of Australia, 193*(5 Suppl), S58-61.
- Dahl, A. A., Nesvold, I. L., Reinertsen, K. V., & Fossa, S. D. (2011). Arm/shoulder problems and insomnia symptoms in breast cancer survivors: Cross-sectional, controlled and longitudinal observations. *Sleep Medicine, 12*(6), 584-590.
- de Graeff, A., de Leeuw, J. R., Ros, W. J., Hordijk, G. J., Blijham, G. H., & Winnubst, J. A. (2000). Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. *Laryngoscope, 110*(1), 98-106.
- De Vries, J., Van der Steeg, A. F., & Roukema, J. A. (2009). Determinants of fatigue 6 and 12 months after surgery in women with early-stage breast cancer: A comparison with women with benign breast problems. *Journal of Psychosomatic Research, 66*(6), 495-502.
- Den Oudsten, B. L., Van Heck, G. L., Van der Steeg, A. F., Roukema, J. A., & De Vries, J. (2009). Predictors of depressive symptoms 12 months after surgical treatment of early-stage breast cancer. *Psycho-oncology, 18*(11), 1230-1237.
- Denlinger, C. S., & Barsevick, A. M. (2009). The challenges of colorectal cancer survivorship. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 7*(8), 883-893; quiz 894.
- Dimidjian, S., Martell, C. R., Addis, M. E., & Herman-Dunn, R. (2008). Behavioral activation for depression. In D. H. Barlow (Ed.), *Clinical handbook of psychological disorders: A step-by-step treatment manual* (4th ed., pp. 328-364). New York: Guilford Press.
- Edrington, J., Miasowski, C., Dodd, M., Wong, C., & Padilla, G. (2007). A review of the literature on the pain experience of Chinese patients with cancer. *Cancer Nursing, 30*(5), 335-346.
- Espie, C. A. (2002). Insomnia: Conceptual issues in the development, persistence, and treatment of sleep disorder in adults. *Annual Review of Psychology, 53*, 215-243.

- Esther Kim, J. E., Dodd, M. J., Aouizerat, B. E., Jahan, T., & Miaskowski, C. (2009). A review of the prevalence and impact of multiple symptoms in oncology patients. *Journal of Pain and Symptom Management, 37*(4), 715-736. doi: S0885-3924(08)00461-2 [pii] 10.1016/j.jpainsymman.2008.04.018
- Fillion, L., Gélinas, C., Simard, S., Savard, J., & Gagnon, P. (2003). Validation evidence for the French Canadian adaptation of the Multidimensional Fatigue Inventory as a measure of cancer-related fatigue. *Cancer Nursing, 26*(2), 143-154.
- Fishbain, D. A., Cole, B., Cutler, R. B., Lewis, J., Rosomoff, H. L., & Fosomoff, R. S. (2003). Is pain fatiguing? A structured evidence-based review. *Pain Medicine, 4*(1), 51-62. doi: 3008 [pii]
- Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., Gracia, C. R., Kapoor, S., & Ferdousi, T. (2005). The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. *Menopause, 12*(3), 258-266.
- Gatzounis, R., Schrooten, M. G., Crombez, G., & Vlaeyen, J. W. (2012). Operant learning theory in pain and chronic pain rehabilitation. *Current Pain and Headache Reports, 16*(2), 117-126.
- Geinitz, H., Zimmermann, F. B., Thamm, R., Keller, M., Busch, R., & Molls, M. (2004). Fatigue in patients with adjuvant radiation therapy for breast cancer: Long-term follow-up. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 130*(6), 327-333.
- Harvey, A. G., Tang, N. K., & Browning, L. (2005). Cognitive approaches to insomnia. *Clinical Psychology Review, 25*(5), 593-611.
- Hill, J., Holcombe, C., Clark, L., Boothby, M. R., Hincks, A., Fisher, J., et al. (2011). Predictors of onset of depression and anxiety in the year after diagnosis of breast cancer. *Psychological Medicine, 41*(7), 1429-1436.
- Hooper, D., Coughlan, J., & Mullen, M. R. (2008). Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. *The Electronic Journal of Business Research Methods, 6*(1), 53-60.
- Hu, L., & Bentler, P. M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling, 6*, 1-55.

- Hyphantis, T., Paika, V., Almyroudi, A., Kampletsas, E. O., & Pavlidis, N. (2011). Personality variables as predictors of early non-metastatic colorectal cancer patients' psychological distress and health-related quality of life: A one-year prospective study. *Journal of Psychosomatic Research, 70*(5), 411-421.
- Kangas, M., Bovbjerg, D. H., & Montgomery, G. H. (2008). Cancer-related fatigue: A systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychological Bulletin, 134*(5), 700-741.
- Klem, L. (2000). Structural equation modeling. In L. G. Grimm & P. R. Yarnold (Eds.), *Reading and understanding more multivariate statistics* (1st ed., pp. 227-260). Washington (DC): American Psychological Association.
- Liu, L., Rissling, M., Natarajan, L., Fiorentino, L., Mills, P. J., Dimsdale, J. E., et al. (2012). The longitudinal relationship between fatigue and sleep in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Sleep, 35*(2), 237-245.
- Miaskowski, C., Paul, S. M., Cooper, B. A., Lee, K., Dodd, M., West, C., et al. (2011). Predictors of the trajectories of self-reported sleep disturbance in men with prostate cancer during and following radiation therapy. *Sleep, 34*(2), 171-179.
- Miaskowski, C., Paul, S. M., Cooper, B. A., Lee, K., Dodd, M., West, C., et al. (2008). Trajectories of fatigue in men with prostate cancer before, during, and after radiation therapy. *Journal of Pain and Symptom Management, 35*(6), 632-643.
- Mirza, M., Griebeling, T. L., & Kazer, M. W. (2011). Erectile dysfunction and urinary incontinence after prostate cancer treatment. *Seminars in Oncology Nursing, 27*(4), 278-289.
- Molassiotis, A., Wengstrom, Y., & Kearney, N. (2010). Symptom cluster patterns during the first year after diagnosis with cancer. *Journal of Pain and Symptom Management, 39*(5), 847-858.
- Mustian, K. M., Morrow, G. R., Carroll, J. K., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Williams, G. C. (2007). Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist, 12 Suppl 1*, 52-67.
- National Institutes of Health. (2002). NIH State-of-the-Science Statement on symptom management in cancer: Pain, depression, and fatigue. *NIH Consensus and State-of-the-Science Statements, 19*(4), 1-29.

- Portenoy, R. K., Thaler, H. T., Kornblith, A. B., Lepore, J. M., Friedlander-Klar, H., Kiyasu, E., et al. (1994). The Memorial Symptom Assessment Scale: An instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *European Journal of Cancer*, *30A*(9), 1326-1336.
- Potter, J., & Higginson, I. J. (2004). Pain experienced by lung cancer patients: A review of prevalence, causes and pathophysiology. *Lung Cancer*, *43*(3), 247-257.
- Roscoe, J. A., Kaufman, M. E., Matteson-Rusby, S. E., Palesh, O. G., Ryan, J. L., Kohli, S., et al. (2007). Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist*, *12 Suppl 1*, 35-42. doi: 12/suppl_1/35 [pii] 10.1634/theoncologist.12-S1-35
- Roth, A. J., Kornblith, A. B., Batel-Copel, L., Peabody, E., Scher, H. I., & Holland, J. C. (1998). Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: A pilot study. *Cancer*, *82*(10), 1904-1908.
- Roth, P. L. (1994). Missing data: A conceptual review for applied psychologists. *Personnel Psychology*, *47*(3), 537-560.
- Sadovsky, R., Basson, R., Krychman, M., Morales, A. M., Schover, L., Wang, R., et al. (2010). Cancer and sexual problems. *Journal of Sexual Medicine*, *7*(1 Pt 2), 349-373.
- SAS Institute. (2004). *SAS/STAT 9.1 User's Guide*. Cary, NC: SAS Institute.
- Savard, J., Ivers, H., Villa, J., Caplette-Gingras, A., & Morin, C. M. (2011). Natural course of insomnia comorbid with cancer: An 18-month longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, *29*(26), 3580-3586.
- Savard, J., Laberge, B., Gauthier, J. G., Ivers, H., & Bergeron, M. G. (1998). Evaluating anxiety and depression in HIV-infected patients. *Journal of Personality Assessment*, *71*(3), 349-367.
- Savard, J., & Morin, C. M. (2001). Insomnia in the context of cancer: A review of a neglected problem. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(3), 895-908.
- Savard, J., Villa, J., Ivers, H., Simard, S., & Morin, C. M. (2009). Prevalence, natural course, and risk factors of insomnia comorbid with cancer over a 2-month period. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(31), 5233-5239. doi: JCO.2008.21.6333 [pii] 10.1200/JCO.2008.21.6333
- Savard, M. H., Savard, J., Simard, S., & Ivers, H. (2005). Empirical validation of the Insomnia Severity Index in cancer patients. *Psycho-oncology*, *14*(6), 429-441.

- Savard, M. H., Savard, J., Trudel-Fitzgerald, C., Ivers, H., & Quesnel, C. (2011). Changes in self-reported hot flashes and their association with concurrent changes in insomnia symptoms among women with breast cancer. *Menopause, 18*(9), 985-993.
- Servaes, P., Gielissen, M. F., Verhagen, S., & Bleijenberg, G. (2007). The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: A longitudinal study. *Psycho-oncology, 16*(9), 787-795.
- Servaes, P., Verhagen, C., & Bleijenberg, G. (2002). Fatigue in cancer patients during and after treatment: Prevalence, correlates and interventions. *European Journal of Cancer, 38*(1), 27-43.
- Sharma, A., Sharp, D. M., Walker, L. G., & Monson, J. R. (2007). Predictors of early postoperative quality of life after elective resection for colorectal cancer. *Annals of Surgical Oncology, 14*(12), 3435-3442.
- Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research, 39*(3), 315-325.
- Smith, S., & Trinder, J. (2001). Detecting insomnia: Comparison of four self-report measures of sleep in a young adult population. *Journal of Sleep Research, 10*(3), 229-235. doi: 262 [pii]
- Stone, P., Richards, M., A'Hern, R., & Hardy, J. (2001). Fatigue in patients with cancers of the breast or prostate undergoing radical radiotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management, 22*(6), 1007-1015.
- Stone, P. C., & Minton, O. (2008). Cancer-related fatigue. *European Journal of Cancer, 44*(8), 1097-1104.
- Tabachnik, B., & Fidell, L. (2006). *Using multivariate statistics* (5 ed.). Boston, MA: Allyn & Bacon.
- Theobald, D. E. (2004). Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients. *Clinical Cornerstone, 6 Suppl 1D*, S15-21.
- Thompson, B. (2000). Ten commandments of structural equation modeling. In L. G. Grimm & P. R. Yarnold (Eds.), *Reading and understanding more multivariate statistics* (1st ed., pp. 261-284). Washington (DC): American Psychological Association.

- Trudel-Fitzgerald, C., Savard, J., & Ivers, H. (in press). Evolution of cancer-related symptoms over an 18-month period. *Journal of Pain and Symptom Management*.
- Ullman, J. B. (2006). Structural equation modeling. In B. Tabachnik & L. Fidell (Eds.), *Using multivariate statistics* (5th ed., pp. 676-780). Boston (MA): Allyn & Bacon.
- Vena, C., Parker, K., Cunningham, M., Clark, J., & McMillan, S. (2004). Sleep-wake disturbances in people with cancer part I: An overview of sleep, sleep regulation, and effects of disease and treatment. *Oncology Nursing Forum*, *31*(4), 735-746. doi: 10.1188/04.ONF.735-746
- Visser, M. R., & Smets, E. M. (1998). Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: How are they related? *Supportive Care in Cancer*, *6*(2), 101-108.
- Wagner, L. I., & Cella, D. (2004). Fatigue and cancer: Causes, prevalence and treatment approaches. *British Journal of Cancer*, *91*(5), 822-828.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(6), 361-370.

Table 1. *Characteristics of participants at baseline (N = 828)*

Characteristics	<i>M (SD)</i>	<i>n (%)</i>
Age (years; range: 23 – 79)	56.9 (9.8)	
Gender (women)		567 (68.8)
Marital status (<i>n</i> = 824)		
Married/cohabitating		567 (68.8)
Single		87 (10.6)
Separated/divorced/widowed		170 (20.6)
Education (<i>n</i> = 816)		
Primary school or less		54 (6.6)
High school		340 (41.7)
College		210 (25.7)
University degree		212 (26.0)
Annual family income in Canadian dollars (<i>n</i> = 700)		
Less than \$20 000		112 (16.0)
\$20 001 to \$40 000		230 (32.9)
\$40 001 to \$60 000		144 (20.6)
\$60 001 to \$80 000		109 (15.6)
\$80 001 and more		105 (15.0)
Current occupation (<i>n</i> = 822)		
Working (full/part time)		325 (39.5)
Domestic work		35 (4.3)
Sick leave		116 (14.1)
Retired		322 (39.2)
Unemployed		24 (2.9)
Time since initial diagnosis (months; <i>n</i> = 810; range: 0.1 – 7.1)	2.2 (1.9)	
Cancer site		
Breast		409 (49.4)
Prostate		234 (28.3)
Gynaecologic		89 (10.8)

Urinary and gastro-intestinal	52 (6.3)
Other	44 (5.3)
Cancer stage	
0	37 (4.5)
I	296 (35.8)
II	314 (37.9)
III	143 (17.3)
IV ¹	20 (2.4)
Unspecified	18 (2.2)
Adjuvant treatments received (<i>n</i> = 826; during the entire study)	
None (surgery only)	337 (40.8)
Radiation therapy	73 (8.8)
Chemotherapy	18 (2.2)
Hormone therapy	28 (3.4)
Radiation therapy and chemotherapy combined	71 (8.6)
Radiation and hormone therapies combined	138 (16.7)
Chemotherapy and hormone therapy combined	12 (1.5)
Radiation therapy, chemotherapy and hormone therapy (all)	149 (18.0)

Note. ¹ All of the patients with stage IV cancer were included because they did not have distant metastases.

Table 2. Mean coefficients of significant parameters obtained with Model #1, between variables at T and T + 1 (subsequent time point)

T	Subsequent time point (T + 1)					
	Anxiety Mean (number) ^a	Depression Mean (number)	Insomnia Mean (number)	Fatigue Mean (number)	Pain Mean (number)	Number of significant parameters ^b
Anxiety	0.58 (5/5)	0.12 (2/5)	0.12 (4/5)	0.09 (2/5)	0.10 (2/5)	15/25
Depression	0.13 (2/5)	0.56 (5/5)	0.11 (1/5)	(0/5)	(0/5)	8/25
Insomnia	0.14 (2/5)	0.18 (1/5)	0.50 (5/5)	0.12 (2/5)	0.10 (2/5)	12/25
Fatigue	0.12 (2/5)	0.10 (4/5)	0.12 (3/5)	0.65 (5/5)	0.12 (4/5)	18/25
Pain	0.06 (1/5)	-0.08 (1/5)	0.07 (1/5)	0.09 (1/5)	0.40 (5/5)	9/25
Number of significant parameters	12/25	13/25	14/25	10/25	13/25	62/125

Notes. ^a Number of significant parameters obtained out of the 5 possible temporal intervals of the study; ^b Number of significant parameters obtained out of 25 possible significant relationships that each symptom (5) could have throughout the six time assessments (5 temporal intervals).

Table 3. Comparison of fit indices for the final (Model #1) and generalized (Model #2) temporal models

Models	χ^2	df	χ^2/df	CAIC	CFI	NNFI	RMSEA (90% CI)
Null	14112.29	435	32.44				
Model 1 ^a	2244.77	314	7.15	-164.25	0.86	0.80	0.09 (0.085 - 0.092)
Model 2 ^b	2498.44	330	7.57	-33.33	0.84	0.79	0.09 (0.088 - 0.095)

Notes. CAIC = Consistent Akaike Information Criteria; CFI = Comparative Fit Index; NNFI = Bentler-Bonett Non-Normed Fit Index; RMSEA = Root Mean-Square Error of Approximation; CI = Confidence Interval.

^a Model 1 is the final model comprising all significant parameters between the five symptoms across the six time points, obtained from an iterative procedure with a saturated model as a starting point.

^b Model 2 is the model in which the more stable relationships obtained in Model 1 (i.e., at least 3 temporal intervals out of 5) were generalized to all time points.

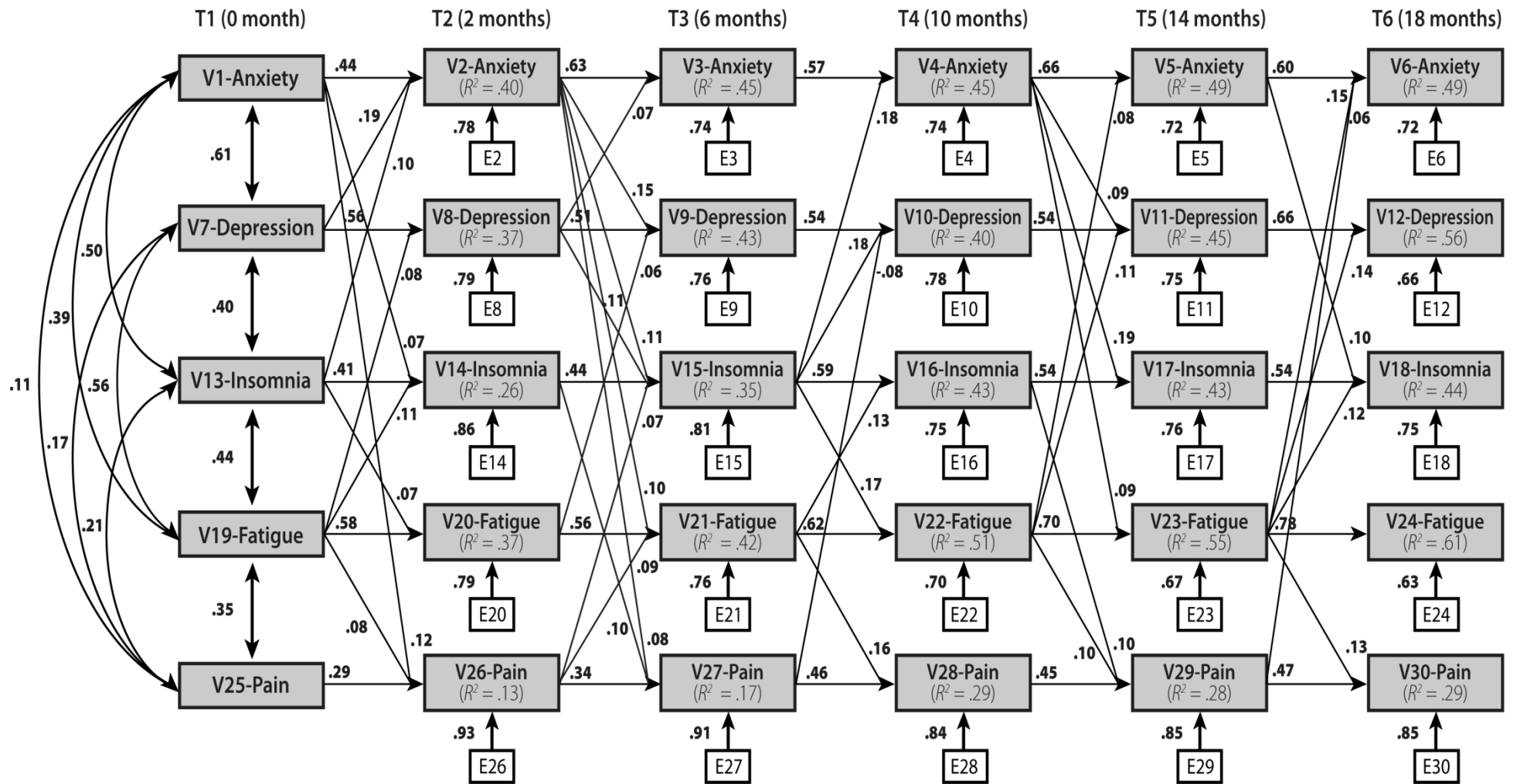


Figure 1. Significant parameters obtained from T1 to T6 in the final model (Model #1).

Note. In order to keep the figure readable, only the correlations obtained between independent variables (symptoms at T1) and the parameters found to be significant between each time assessment are represented.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'objectif général de cette thèse était d'investiguer l'évolution d'une variété de symptômes liés au cancer, leur regroupement et les relations temporelles entre-eux dans les mois suivant la chirurgie, chez des patients atteints d'une tumeur localisée. Plus précisément, le premier objectif (Article 1) était d'examiner l'évolution des symptômes d'anxiété, de dépression, d'insomnie, de fatigue et de douleur, à partir de la période péri-opératoire jusqu'à 18 mois plus tard, auprès de patients atteints de divers types de cancer. L'évolution de ces cinq symptômes selon le type de cancer ainsi que le protocole de traitements adjuvants reçus a également été examinée. Le second objectif (Article 2) consistait à identifier la présence et l'évolution de différents profils (*clusters*) de patients présentant des niveaux de symptômes similaires sur une période de 18 mois suivant la chirurgie. Pour cet objectif seulement, d'autres symptômes identifiés dans la littérature comme faisant souvent partie des clusters (c.-à-d., sueurs nocturnes, nausées, vomissements, difficultés de mémoire et de concentration) ont été ajoutés aux cinq symptômes principaux étudiés pour l'Objectif 1. Les relations entre les profils de patients et le type de cancer, le protocole de traitements reçus, le fonctionnement et la qualité de vie ont également été évaluées dans le cadre de ce deuxième objectif. Le troisième objectif (Article 3) de la présente thèse visait, quant à lui, à explorer les relations temporelles entre les cinq symptômes principaux (c.-à-d., anxiété, dépression, insomnie, fatigue et douleur) afin de déterminer dans quelle mesure le niveau de sévérité d'un symptôme donné prédisait de façon unique et significative le niveau du même et des autres symptômes au temps subséquent. À cet effet, un modèle d'équations structurelles a été testé.

Ce projet s'inscrit dans une étude épidémiologique plus large, qui visait à déterminer la prévalence, l'évolution et les facteurs de risque de l'insomnie liée au cancer (J. Savard, et al., 2011; J. Savard, J. Villa, et al., 2009). Pour répondre aux trois objectifs de la présente thèse, 828 participants atteints d'un cancer non métastatique ont complété plusieurs questionnaires (c.-à-d., *Échelle hospitalière d'anxiété et de dépression*, *Index de sévérité de l'insomnie*, *Inventaire multidimensionnel de la fatigue*, *Questionnaire des symptômes physiques* et *Questionnaire sur la qualité de vie de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30*) à la période péri-opératoire (T1), ainsi que 2 (T2), 6 (T3), 10 (T4), 14 (T5) et 18 (T6) mois plus tard. Pour

pouvoir participer au projet de recherche, les patients devaient recevoir prochainement une chirurgie à visée curative pour un premier cancer non métastatique, être âgé entre 18 et 80 ans et comprendre et lire couramment le français. Les patients ne pouvaient pas être inclus dans l'étude si, notamment, ils avaient déjà reçu des traitements oncologiques pour leur cancer au moment du recrutement, s'ils présentaient un trouble du sommeil autre que l'insomnie (ex., apnée du sommeil), ou encore un trouble cognitif (ex., maladie d'Alzheimer) ou psychiatrique sévère (ex., trouble bipolaire).

Objectif 1: Examiner l'évolution des symptômes d'anxiété, de dépression, d'insomnie, de fatigue et de douleur

Hypothèses

Il était attendu que : (a) les patientes atteintes d'un cancer du sein rapporteraient des niveaux de symptômes plus élevés que les patients atteints d'un autre type de cancer; (b) des symptômes plus sévères seront observés chez les patients recevant des traitements adjuvants.

Évolution générale

Suite aux analyses de variance (ANOVAs) et contrastes orthogonaux, l'examen général de l'évolution naturelle des symptômes d'anxiété, de dépression, d'insomnie, de fatigue et de douleur a indiqué que, globalement, les niveaux de ces symptômes avaient diminué significativement dans les dix premiers mois suivant la chirurgie, à l'exception de la douleur. Plus encore, cette réduction s'est avérée cliniquement significative suite au calcul des tailles d'effet qui ont notamment révélé une diminution de moyenne amplitude des symptômes anxieux entre la période péri-opératoire (T1) et deux mois plus tard (T2) lorsque l'évolution des symptômes pour l'échantillon entier était examinée. Par ailleurs, les seuils cliniques des questionnaires d'anxiété et de dépression ainsi que d'insomnie, indiquant un niveau de symptômes significatif au plan clinique, ont rarement été atteints. En effet, la sévérité moyenne d'anxiété a seulement excédé le seuil clinique au T1, alors que la sévérité moyenne de dépression n'a jamais atteint le seuil clinique pour la durée entière de l'étude. Bien que le niveau moyen d'insomnie est apparu cliniquement significatif aux T1 et T2, il est descendu sous le seuil clinique pour les évaluations subséquentes.

Ces tendances de groupe laissent croire que, malgré l'épreuve importante que représentent un diagnostic de cancer et les traitements qui y sont associés, les participants de cette étude se sont, globalement, progressivement adaptés à leur maladie sur le plan psychologique. De plus, les niveaux moyens de symptômes obtenus se trouvaient majoritairement sous les seuils cliniques des instruments de mesure pour l'ensemble de l'étude ce qui suggère encore une fois, qu'en général, ces patients atteints d'un cancer non métastatique se sont adaptés durant la trajectoire de soins contre le cancer. Il semble que cette adaptation se soit produite en l'absence de soutien psychologique professionnel. En effet, seulement 12,1% des participants ont rapporté avoir eu recours à un traitement psychologique en cours d'étude, tous temps de mesure confondus. Différentes sources de soutien alternatives devenues plus facilement accessibles dans les dernières années ont probablement contribué à une meilleure gestion de la détresse psychologique pouvant être liée à cette maladie. Par exemple, il existe plusieurs organismes communautaires ayant comme mandat d'apporter du soutien informatif et émotionnel par le biais de lignes d'écoute, de groupes d'entraide et de documents d'information destinés aux patients atteints de cancer (ex., Société Canadienne du Cancer; Coughlin, 2008; Im, 2011). Il est aussi possible de penser que la capacité naturelle de l'être humain à s'adapter à différentes épreuves de vie, appelée résilience (Rowland & Baker, 2005; Schievel, 2009), explique, du moins en partie, cette diminution de symptômes dans le temps.

Néanmoins, des niveaux plus importants d'anxiété et de difficultés de sommeil ont été rapportés par les patients lors des deux premiers mois suivant la rencontre péri-opératoire, une période reconnue comme étant stressante avec l'annonce du diagnostic récente et la chirurgie à subir (Ballenger, et al., 2001; Berger, et al., 2007; Evans, et al., 2005a). Ces résultats encouragent donc l'utilisation d'outils de dépistage de symptômes en début de trajectoire de soins malgré leur tendance naturelle à se résorber dans les mois subséquents. En effet, des analyses parallèles à la présente thèse, évaluant les trajectoires de symptômes en fonction de la sévérité rapportée au niveau de base, ont montré que les patients rapportant un niveau clinique d'anxiété et d'insomnie à la période péri-opératoire demeuraient plus susceptibles de maintenir un niveau clinique de ces symptômes tout au long des 18 mois suivant la chirurgie (Trudel-Fitzgerald, Savard, & Ivers, 2012). De plus, 28,4% et 37,7% des patients présentaient en fin d'étude une sévérité clinique d'anxiété et

d'insomnie, respectivement, ce qui souligne une fois de plus l'importance que les intervenants doivent accorder à ces symptômes en début de trajectoire de soins contre le cancer afin d'éviter leur persistance dans le temps.

Par ailleurs, le niveau de douleur rapporté par les participants de cette étude a augmenté durant la trajectoire de soins contre le cancer. Ce résultat paraît surprenant compte tenu que la douleur persistant après les traitements oncologiques est habituellement davantage associée au cancer avancé, ce qui composait une très faible proportion de nos participants (Burton, et al., 2007; Edrington, et al., 2007; Potter & Higginson, 2004). Or, l'administration d'hormonothérapie générerait fréquemment de la douleur musculosquelettique (Morales et al., 2004; Pemmaraju, Munsell, Hortobagyi, & Giordano, 2012), ce qui pourrait expliquer, entre autres, l'augmentation de petite amplitude entre le T4 et le T5 chez les patients recevant ce traitement. Il faut également préciser que l'outil utilisé, le *Questionnaire des symptômes physiques*, ne précisait pas si le type de douleur vécue était liée ou non au cancer. Considérant que l'âge moyen des participants était de 57 ans et que la moitié d'entre eux (55,3%) souffrait d'au moins une autre condition médicale chronique (ex., cholestérol, hypertension, arthrite), il est également possible que l'augmentation du niveau de douleur rapporté était attribuable, du moins partiellement, à une autre maladie que le cancer.

Évolution spécifique des symptômes selon le type de cancer

Lorsque le niveau global de symptômes pour la durée entière de l'étude a été comparé entre les types de cancer, certaines différences ont émergé. Par exemple, le niveau moyen de symptômes dépressifs s'est avéré plus élevé chez les patients atteints d'un cancer urinaire et gastro-intestinal (UGI), comparativement aux patients souffrant d'un cancer du sein ou de la prostate. En effet, presque le quart des participants de ce sous-groupe (23,3%) rapportait un score clinique de dépression au niveau de base, comparativement à 11,1 à 13,9% des patients atteints d'un autre type de cancer. Ce résultat pourrait notamment être dû à l'impact des chirurgies invasives que doivent subir les patients atteints de ce type de cancer. La stomie et la cystectomie, entre autres, sont des interventions qui sont susceptibles de générer des conséquences importantes, tant au plan physique (ex., dysfonctions urinaires) que psychologique (ex., altération du fonctionnement social;

Henningsohn et al., 2003; Jacobsen, Roth, & Holland, 1998; Jansen, Koch, Brenner, & Arndt, 2010; Krouse, 2010).

Des résultats qui pourraient s'apparenter à des différences sexuelles ont aussi été observés en étudiant l'évolution des symptômes selon le type de cancer. D'une part, les hommes atteints d'un cancer de la prostate ont indiqué un niveau global significativement plus faible d'anxiété, d'insomnie, de fatigue et de douleur que les patients des autres sous-groupes. D'autre part, le seul changement cliniquement significatif, tel que déterminé selon le calcul des tailles d'effet, a été constaté chez les femmes atteintes d'un cancer du sein et gynécologique: une diminution de leurs symptômes anxieux entre le T1 et le T2 a été observée. Elles avaient d'ailleurs rapporté un niveau plus élevé d'anxiété au niveau de base que les autres sous-groupes. Il apparaît tentant de conclure que les femmes vivent des niveaux de symptômes plus élevés que les hommes. Or, des résultats contradictoires ont été rapportés dans diverses revues de la littérature, majoritairement basées sur des études transversales. Certains auteurs mentionnent effectivement la présence de différences sexuelles (ex., Fiorentino & Ancoli-Israel, 2007; Flechtner & Bottomley, 2003), alors que d'autres concluent plutôt à une absence de tendance franche à ce sujet (ex., Massie, 2004; Pirl, 2004; Prue, et al., 2006; Servaes, et al., 2002). De plus, ce ne sont pas toutes les études longitudinales qui ont obtenu des différences lorsque les hommes et femmes d'un même type de cancer étaient comparés sur l'évolution de leurs symptômes (ex., A. M. Chen, et al., 2008; de Graeff, et al., 2000; Kurtz, Kurtz, Stommel, Given, & Given, 2002).

Les différences observées dans cette étude pourraient donc s'expliquer autrement que par un effet de genre. Par exemple, la majorité des hommes ayant un cancer de la prostate n'avait reçu aucun traitement adjuvant suite à la chirurgie (88% ont été traités par prostatectomie radicale seulement) et avait un meilleur pronostic en général (61% d'entre eux avaient un cancer de stade II). Les femmes atteintes d'un cancer du sein ou gynécologique étaient, quant à elles, globalement plus jeunes que les autres participants. Des enjeux propres aux jeunes adultes, tel que le bouleversement possible de certains objectifs de vie (Admiraal, Reyners, & Hoekstra-Weebers, 2012), pourraient expliquer la présence de symptômes d'anxiété plus sévères en début de trajectoire, suite à l'annonce du diagnostic chez celles-ci. Une récente revue de la littérature a d'ailleurs soulevé que les jeunes patientes atteintes d'un cancer du sein (c.-à-d., 40 ans et moins) présentent

généralement des niveaux plus élevés de stress que leurs comparses plus âgées (Howard-Anderson, Ganz, Bower, & Stanton, 2012).

Évolution spécifique des symptômes selon le protocole de traitements adjuvants reçus

L'étude du niveau global des symptômes pour toute la durée de l'étude a montré que les patients traités par chirurgie seulement présentaient des niveaux inférieurs de symptômes, comparativement aux participants recevant un autre protocole de traitement. Ces résultats peuvent non seulement s'expliquer par l'absence d'effets secondaires somatiques liés à la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie, qui sont nombreux et souvent envahissants, mais possiblement aussi par l'absence de charge émotionnelle et d'anticipation pouvant être associées à l'initiation de chaque traitement adjuvant (Evans, et al., 2005a; Lim, et al., 2011).

En plus des nombreuses différences statistiquement significatives (effets simples) retrouvées dans l'évolution des cinq symptômes selon le protocole de traitements reçus, plusieurs changements se sont également avérés cliniquement significatifs selon le calcul de tailles d'effet. Il semble donc que le protocole de traitement soit un facteur influençant davantage l'évolution des symptômes que le type de cancer. Par exemple, une diminution significative du niveau d'anxiété entre le T1 et le T2 a été constatée pour l'ensemble des protocoles de traitements adjuvants possibles dans cette étude. Il est important de se rappeler que la majorité des patients (79,7%) a complété les questionnaires du T1 quelques jours après leur chirurgie. Considérant la diminution générale des symptômes observée dans les premiers mois de l'étude, ceci laisse croire que les niveaux d'anxiété auraient possiblement été encore plus élevés si les mesures avaient été collectées avant la chirurgie. Ce résultat soulève à nouveau l'importance de dépister adéquatement les symptômes anxieux tôt suite au diagnostic.

Les résultats ont également montré plusieurs changements cliniquement et statistiquement significatifs dans la qualité du sommeil chez les patients ayant reçu de la chimiothérapie suite à leur chirurgie. Parmi ceux-ci, deux diminutions méritent une discussion: une de grande amplitude entre le T2 et le T3, ainsi qu'une de moyenne amplitude entre le T5 et le T6. La chimiothérapie engendre entre autres une perturbation progressive des cycles éveil-sommeil chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (Palesh, et al., 2012; J. Savard et al., 2009), ce qui pourrait refléter une aggravation des

symptômes d'insomnie. Les participants recevant l'ensemble des traitements adjuvants (c.-à-d., chimiothérapie, hormonothérapie et radiothérapie) ont, quant à eux, présenté une augmentation de leur fatigue dans les deux premiers mois, suivie d'une diminution entre le sixième et dixième mois suivant la chirurgie. Cette élévation transitoire du niveau de fatigue est conforme à notre hypothèse initialement avancée et cohérente avec les résultats d'études antérieures qui ont observé une hausse temporaire du niveau de certains symptômes physiques liés au cancer, dont la fatigue, avec l'administration de traitements adjuvants (ex., Barker, et al., 2009; Geinitz, et al., 2010; Noal, et al., 2011; Prue, et al., 2010; Prue, et al., 2006; Schmidt, et al., 2012; Schwartz, et al., 2000).

Objectif 2: Identifier la présence et l'évolution de différents profils (clusters) de patients présentant des niveaux de symptômes similaires et évaluer leur relation avec divers corrélats

Hypothèses

Il était postulé que: (a) des profils de patients présentant des niveaux de symptômes similaires seraient retrouvés à chacun des temps de mesure et que le nombre varierait durant la trajectoire de soins contre le cancer; (b) des différences entre les profils seraient constatées selon le type de cancer et les traitements adjuvants reçus; et (c) les profils présentant un niveau élevé de symptômes seraient associés à une altération du fonctionnement plus marquée et une plus faible qualité de vie que les profils ayant un faible niveau de symptômes.

Profils de patients

Tel qu'attendu, les analyses de clusters selon la méthode de Ward ont révélé un nombre variable de profils de patients selon les temps de mesure, expliquant entre 44,5 et 48,3% de la variance totale. Plus précisément, la plus grande variabilité fut retrouvée au T2 (8 profils) alors que la plus faible, au T3 (5 profils). Ce changement drastique survenu entre les deux temps de mesure subséquents laisse croire que les profils de patients tendent à devenir plus homogènes au fil de la trajectoire de soins contre le cancer, puisque moins de profils différents sont observés.

Le profil « Faible » s'est avéré le plus commun, regroupant de 203 à 287 des 828 participants selon les temps de mesure, alors que le profil avec nausées et vomissements

prédominants était le moins fréquent, incluant de 13 à 29 participants selon les moments d'évaluation. Compte tenu que la chirurgie seule était le protocole de traitement le plus souvent administré chez les participants de cette étude (40,8%), l'absence d'effets secondaires associés aux traitements adjuvants pourrait, entre autres, expliquer qu'un bon nombre de patients se soient retrouvés dans le profil ayant un faible niveau de symptômes psychologiques et somatiques.

Des résultats plus surprenants ont été observés 14 mois après la chirurgie (T5), alors que le profil « Faible » n'a pas été retrouvé et que le profil avec des symptômes psychophysiologiques dominants (c.-à-d., anxiété, dépression, insomnie et fatigue) figurait parmi les plus fréquents. Compte tenu que la majorité des traitements adjuvants étaient terminés à ce moment (moins de 5% des patients recevaient encore de la chimiothérapie ou de la radiothérapie), d'autres explications que les effets secondaires immédiats doivent être envisagées. Dodd et ses collègues (2010) ont obtenu un résultat similaire auprès de 112 femmes atteintes d'un cancer du sein, soit une absence de profil de symptômes de faible intensité un an après le début de la chimiothérapie. Suite à la complétion des traitements, les patients atteints d'un cancer non métastatique sont généralement appelés à faire une transition vers le statut de « survivant », période lors de laquelle les activités et responsabilités quotidiennes augmentent (ex., retrouver au travail, tâches familiales) et les contacts avec les professionnels de la santé diminuent. Cette période peut s'avérer difficile, que ce soit à cause de certains symptômes qui se développent ou se chronicisent, altérant ainsi la capacité à reprendre ses activités habituelles, ou encore par la perte du soutien social préalablement offert par l'équipe médicale et les proches (Allen, et al., 2009; Garofalo, et al., 2009; Molassiotis, et al., 2010).

Association avec les types de cancer et les protocoles de traitement

Des analyses de chi-carré (χ^2) ont permis d'investiguer la présence de différents profils de patients en fonction de caractéristiques médicales (c.-à-d., type de cancer et protocole de traitements adjuvants reçus). Comparativement à leur proportion dans l'échantillon initial, les hommes atteints d'un cancer de la prostate, qui représentent 61,1% du sous-groupe traité par chirurgie seulement, étaient généralement sur-représentés dans le profil « Faible ». Ce résultat, cohérent avec d'autres résultats disponibles dans la littérature (ex., Maliski, et al., 2008), pourrait s'expliquer par leur meilleur pronostic et l'absence de

traitements adjuvants reçus, tel que soulevé préalablement. Les femmes atteintes d'un cancer du sein, ainsi que les participants des protocoles « hormonothérapie seulement » et « tous les traitements adjuvants », lesquels étaient constitués de 46,3 et 100% de femmes atteintes d'un cancer du sein, respectivement, étaient souvent sur-représentées dans le profil « Modéré – Sueurs nocturnes ». La présence dominante de ce symptôme est vraisemblablement liée aux changements hormonaux que plusieurs de ces femmes expérimentent, notamment dûs à l'arrêt de l'hormonothérapie de remplacement lors du diagnostic pour prévenir une récurrence de cancer ultérieure et le développement/l'augmentation des symptômes ménopausiques engendrés par la chimiothérapie et l'hormonothérapie (Howard-Anderson, et al., 2012; M. H. Savard, et al., 2009; Whitehouse & Slevin, 1996).

Association avec le fonctionnement et la qualité de vie

Dans le but d'étudier l'altération du fonctionnement et la qualité de vie globale en fonction des différents profils de patients, des ANOVAs ont été effectuées. Tel qu'attendu, et en conformité avec la littérature actuelle (Dodd, et al., 2010; Gwede, et al., 2008; Miaskowski, et al., 2006), les profils caractérisés par des niveaux plus élevés de symptômes étaient généralement associés à une altération du fonctionnement plus importante, alors que les patients du profil « Faible » ont obtenu les meilleurs scores de qualité de vie. Il est toutefois intéressant de constater que ce sont les profils caractérisés par des symptômes dominants de nature psychologique, et non physique, qui présentaient les plus hauts scores d'altération du fonctionnement. Ce résultat suggère qu'un agrégat de symptômes psychologiques sévères (ex., anxiété, dépression, insomnie et difficultés cognitives) aurait davantage de répercussions négatives sur la vie quotidienne que les effets secondaires des traitements oncologiques (ex., vomissements, sueurs nocturnes et douleur). Ce résultat accentue l'importance du travail des professionnels de santé mentale afin d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer et vient notamment valider leur intégration plus massive dans les équipes suprarégionales en oncologie au sein des établissements hospitaliers du Québec (Direction de la lutte contre le cancer, 2011; Programme québécois de lutte contre le cancer, 2011).

Objectif 3: Explorer les relations temporelles entre l'anxiété, la dépression, l'insomnie, la fatigue et la douleur

Hypothèses

Il était avancé que la sévérité d'un symptôme à un temps donné prédirait de façon significative les scores du même symptôme au temps de mesure subséquent, tout au long de la trajectoire de soins contre le cancer. Aucune hypothèse concernant les relations temporelles entre deux symptômes distincts n'avait été émise, compte tenu des résultats contradictoires retrouvés à ce jour dans la littérature sur ce sujet.

Stabilité des relations temporelles

Les relations temporelles entre l'anxiété, la dépression, l'insomnie, la fatigue et la douleur ont été étudiées à l'aide d'un modèle d'équations structurelles. Suite à un processus itératif, près de la moitié des relations temporelles (62 sur 125) reliant ces cinq symptômes entre deux temps de mesure subséquents se sont avérées significatives et ont constitué le modèle final. De 13 à 61% de la variance de chaque symptôme s'est trouvée expliquée par un ou plusieurs symptômes mesurés au temps d'évaluation précédent. Le plus grand nombre de relations temporelles significatives a été obtenu entre le T2 et le T3 (15 paramètres), alors qu'une proportion importante des participants (52,9%) recevait de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. À l'inverse, le nombre le plus faible de relations temporelles significatives a été observé entre le T3 et le T4 (11 paramètres), moment où seulement 11,0% des participants recevaient l'un ou l'autre de ces traitements adjuvants.

Tel qu'attendu, l'ensemble des relations obtenues entre un même symptôme à deux temps de mesure consécutifs (ex., Anxiété au T1 → Anxiété au T2) étaient significatives, ce qui est cohérent avec les résultats de plusieurs études antérieures (Ahlberg, et al., 2005; Couper, et al., 2010; Dahl, et al., 2011; Hill, et al., 2011; Hyphantis, Paika, Almyroudi, Kampletsas, & Pavlidis, 2010; Jereczek-Fossa et al., 2007; Miaskowski, et al., 2008; Noal, et al., 2011; Servaes, et al., 2007; Sharma, et al., 2007; P. Stone, et al., 2001). Les coefficients de ces relations étaient également les plus élevés du modèle final, indiquant que le meilleur prédicteur du niveau d'un symptôme à un temps donné était son niveau précédent. Néanmoins, plusieurs paramètres correspondant à la relation entre deux symptômes différents à deux temps de mesure consécutifs, appelées relations croisées, étaient également significatifs (ex., Fatigue au T4 → Dépression au T5), bien que la force

de ces relations était plus faible. Parmi ces dernières, quatre relations sont apparues plus stables durant la trajectoire de soins contre le cancer, soit l'anxiété prédisant l'insomnie, ainsi que la fatigue prédisant la dépression, l'insomnie et la douleur.

Rôle de l'anxiété

Le rôle prédictif de l'anxiété sur l'insomnie est une séquence temporelle qui a été maintes fois rapportée dans la littérature portant sur la population en général, aussi retrouvée en oncologie (ex., Colagiuri, et al., 2011; Miaskowski, et al., 2011; J. Savard & Morin, 2001), et qui s'expliquerait par une plus grande activation physiologique, cognitive et émotionnelle. En effet, l'activation du système nerveux central, souvent plus élevée chez les individus anxieux, peut engendrer des symptômes d'insomnie (Espie, 2002). De plus, des pensées négatives, telles que les inquiétudes, qui sont fréquentes chez les individus anxieux, sont également associées à des perturbations du sommeil (Harvey, et al., 2005). Par exemple, des pensées catastrophiques sur les conséquences possibles des difficultés de sommeil sur la santé (ex., « Je ne guérirai pas du cancer et aurai assurément une récurrence si je ne retrouve pas mon bon sommeil d'antan ») risquent d'activer émotionnellement et physiologiquement le patient, retarder son endormissement et de le maintenir réveillé pendant la nuit.

L'anxiété est plus particulièrement apparue comme un prédictif important au T2, alors que son niveau a prédit significativement le niveau de tous les autres symptômes au T3. Cette période correspond au moment où les traitements adjuvants ont été introduits, alors que 52,9% des patients recevaient soit de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. Il apparaît donc plus que pertinent de cibler les symptômes d'anxiété en début de trajectoire de soins contre le cancer afin de prévenir le développement ou l'aggravation des autres symptômes dans les mois subséquents.

Rôle de la fatigue

La plupart des études ayant investigué les relations temporelles de la fatigue avec la dépression, l'insomnie et la douleur ont majoritairement conceptualisé la fatigue comme une conséquence, plutôt que comme un prédictif, de ces trois autres symptômes. En effet, plusieurs auteurs ont montré que les symptômes dépressifs, d'insomnie ou de douleur à un temps donné prédisait la sévérité future des symptômes de fatigue (Bower, et al., 2006; De

Vries, et al., 2009; Dhruva, et al., 2010; Geinitz, et al., 2004; Miaskowski, et al., 2008; Noal, et al., 2011).

Trois raisons pourraient expliquer que des relations inverses aient plutôt été observées dans la présente thèse. D'un point de vue statistique et conceptuel, l'utilisation d'un modèle d'équations structurelles évaluant l'ensemble des relations entre les cinq symptômes a permis de tester la bidirectionnalité des relations, ce qui, à notre connaissance, n'avait pas été fait auparavant. Le fait que les travaux antérieurs aient évalué la fatigue comme une conséquence plutôt que comme un prédicteur était possiblement influencée, du moins en partie, par la catégorisation du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 1994). Plus précisément, la fatigue y est vue comme une manifestation de plusieurs troubles psychiatriques liés à l'humeur (ex., épisode dépressif majeur), au sommeil (ex., insomnie primaire) et à la douleur (ex., trouble douloureux), sans être répertoriée comme un trouble en soi.

D'un point de vue méthodologique, bien que plusieurs auteurs aient privilégié des échelles multidimensionnelles mesurant différentes composantes de la fatigue (ex., générale, physique, mentale, motivationnelle), la grande majorité d'entre eux ont utilisé un score global pour investiguer les relations temporelles avec d'autres symptômes liés au cancer (ex., Dahl, et al., 2011; Geinitz, et al., 2004; Jereczek-Fossa, et al., 2007; P. Stone, et al., 2001). Dans la présente thèse, seules les dimensions générale et physique de la fatigue ont été retenues par souci de spécificité, afin d'éviter un recoupement avec des aspects propres à la dépression (ex., perte de motivation, difficultés cognitives). Or, il a été démontré que les diverses facettes de la fatigue, telle la fatigue générale, physique, mentale et motivationnelle, évoluent différemment dans la trajectoire de soins contre le cancer (Ahlberg, et al., 2005; Furst & Ahsberg, 2001; Prue, et al., 2010; Schwartz, et al., 2000).

D'un point de vue clinique, certaines caractéristiques plus spécifiques des patients atteints de cancer pourraient expliquer que la fatigue se soit avérée un facteur de risque important dans cette étude. Par exemple, l'influence de la fatigue sur l'augmentation subséquente de l'insomnie, qui peut sembler contre-intuitive au premier abord, peut s'expliquer par l'adoption de mauvaises habitudes de sommeil, telles les siestes diurnes et passer plus de temps au lit, qui sont souvent instaurées pour pallier à la fatigue associée aux traitements oncologiques. Les mauvaises habitudes de sommeil sont reconnues comme

étant des facteurs de risque de l'insomnie (J. Savard & Morin, 2001; J. Savard, J. Villa, et al., 2009; Theobald, 2004), notamment car elles diminuent la pression du sommeil le soir venu, renforce le lien entre le fait d'être dans son lit et l'état d'éveil, et désynchronise l'horloge biologique. Dans le même ordre d'idées, les patients atteints de cancer vont fréquemment réduire leur niveau d'activités pendant l'administration des traitements de radiothérapie et chimiothérapie afin de gérer les symptômes de fatigue. Cette diminution d'activités est susceptible de générer, d'une part, de la douleur dû à un processus de déconditionnement physique (Fishbain, et al., 2003; Gatzounis, et al., 2012; P. C. Stone & Minton, 2008) et, d'autre part, des symptômes dépressifs par la baisse de renforcements positifs généralement associés aux occupations personnelles et sociales (Dimidjian, et al., 2008).

En plus de prédire de façon plus constante le niveau de dépression, d'insomnie et de douleur subséquent durant la trajectoire de soins contre le cancer, la fatigue ressentie au T5 a significativement prédit tous les autres symptômes au T6 dans cette étude. Cette période coïncide avec la transition vers le statut de survivant pour une majorité des participants, alors que moins de 5% des patients reçoivent toujours des traitements de chimiothérapie et radiothérapie. Ce résultat indique que la fatigue post-traitement demeure une cible thérapeutique importante afin d'alléger le fardeau symptomatologique souvent rapporté lors de cette transition (Allen, et al., 2009; Molassiotis, et al., 2010).

Modèle théorique préliminaire

Tel que mentionné précédemment, quatre relations croisées se sont avérées plus stables durant la trajectoire de soins contre le cancer: l'anxiété prédisant l'insomnie, ainsi que la fatigue prédisant la dépression, l'insomnie et la douleur. Basé sur ces résultats, un modèle théorique préliminaire a été élaboré et est présenté en Annexe M. Bien que ces relations puissent être bidirectionnelles, les associations entre ces cinq symptômes y sont représentées par des flèches unidirectionnelles, de manière à représenter les séquences temporelles mises en lumière par cette étude. Le test d'hypothèse réalisé dans le cadre de l'Objectif 3 a indiqué que ces relations temporelles ne pouvaient pas être généralisées à l'ensemble des temps de mesure de l'étude actuelle. Néanmoins, ce modèle potentiel mériterait d'être retesté lors d'études futures, afin de vérifier s'il peut être répliqué,

contribuant ainsi à une meilleure compréhension des relations temporelles entre les symptômes les plus fréquemment rapportés par les patients atteints de cancer.

Forces et limites de la thèse

Forces

Dans l'ensemble, les résultats associés aux trois objectifs de cette thèse confirment les hypothèses avancées, basées sur les résultats des études antérieures. Comparativement à la littérature disponible, cette thèse comporte différentes forces. D'abord, l'utilisation d'un devis de recherche prospectif et longitudinal, incluant de nombreux temps de mesure, a permis de décrire la symptomatologie des patients à la fois pendant la période péri-opératoire, durant l'administration de traitements adjuvants ainsi qu'une fois la chimiothérapie et la radiothérapie terminées. Antérieurement, les devis longitudinaux utilisés comprenaient moins de temps de mesure et/ou ciblaient une période plus circonscrite de la trajectoire de soins (ex., annonce du diagnostic, traitements de chimiothérapie). De plus, le large échantillon populationnel de cette thèse augmente la généralisation des résultats, alors que l'utilisation de questionnaires valides et fidèles accentue la validité interne de l'étude.

Le premier article est caractérisé par des aspects novateurs qui étaient rarement présents dans la littérature antérieure. La taille importante et l'hétérogénéité de l'échantillon ont permis de catégoriser les participants selon différents sous-groupes, précisant ainsi l'évolution spécifique des symptômes selon le type de cancer et le protocole de traitements adjuvants. Ces résultats permettront aux professionnels de la santé de mieux cibler les patients susceptibles de vivre des niveaux de symptômes plus élevés dès la période péri-opératoire (ex., anxiété chez les femmes atteintes d'un cancer du sein ou gynécologique, fatigue chez les patients recevant tous les traitements adjuvants). Sur le plan des analyses statistiques, l'apport du calcul des tailles d'effet, en plus des effets simples, a permis d'identifier les variations entre deux temps de mesure consécutifs susceptibles d'être les plus significatives sur le plan clinique, et ce, indépendamment de la taille des sous-groupes. Cette stratégie a, entre autres, montré que le protocole de traitements adjuvants reçus est un facteur plus influent que le type de cancer en ce qui a trait à l'évolution des symptômes.

Dans l'Article 2, la présence de profils de patients se regroupant selon le niveau de sévérité d'une variété de symptômes à la fois psychologiques et somatiques a été investiguée dans l'optique de mieux refléter la symptomatologie complexe vécue par les patients atteints de cancer. Cette perspective hybride, combinant à la fois l'approche *de novo* et pré-déterminée, permet à un symptôme donné de se retrouver dans plus d'un cluster (comparativement à l'approche *de novo* lorsque utilisée seule), ce qui constitue une force majeure. En effet, elle reflète plus adéquatement la réalité clinique (ex., deux profils de patients différents peuvent présenter des symptômes importants d'anxiété) et d'autres systèmes de classification reconnus dans le monde médical (ex., la fatigue se retrouve dans diverses conditions psychiatriques du DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994).

Grâce à la grande taille d'échantillon et la puissance statistique associée, une méthode d'analyse statistique plus complexe (c.-à-d., méthodes d'équations structurelles) a pu être utilisée afin de répondre à l'Objectif 3, permettant ainsi d'évaluer de façon plus rigoureuse les relations temporelles bidirectionnelles entre les symptômes liés au cancer. Par ailleurs, le devis prospectif et longitudinal comprenant six temps de mesure a permis l'exploration des relations temporelles et leur stabilité durant la trajectoire de soins contre le cancer. En effet, cette méthodologie innovatrice ajoute aux résultats antérieurs obtenus avec des analyses plus limitées (ex., régressions linéaires ou logistiques) et réalisées sur de plus brèves périodes de temps (ex., trois à quatre mois) ou avec un nombre restreint de temps de mesure (ex., deux à trois évaluations; De Vries, et al., 2009; Hyphantis, et al., 2010; Noal, et al., 2011).

Limites

Certaines limites de la présente thèse doivent tout de même être soulignées. Premièrement, certains sous-groupes sont demeurés sous-représentés dans les analyses des Articles 1 et 2, empêchant par conséquent de les examiner séparément (ex., cancer oto-rhino-laryngologique, du poumon). L'examen prospectif de l'évolution des symptômes durant la trajectoire complète de soins demeure pertinent chez ces patients, compte tenu que des recensions antérieures, qui étaient toutefois souvent basées sur des études transversales, ont rapporté des niveaux plus élevés de symptômes dans ces sous-groupes (ex., Kangas, et al., 2005; Massie, 2004). Une investigation des clusters mériterait aussi d'être réalisée auprès de ces sous-groupes dans les études ultérieures.

Deuxièmement, compte tenu que les temps de mesure étaient préalablement déterminés selon un point précis dans le temps, indépendamment des moments où chaque patient recevait ou complétait ses traitements adjuvants, il s'est avéré impossible d'évaluer la coïncidence temporelle exacte entre le début/la fin des traitements et l'aggravation/l'amélioration des symptômes ou l'apparition/la disparition de profils symptomatologiques (clusters). L'utilisation d'un devis de recherche basé précisément sur les dates de début et d'arrêt des traitements apparaît donc une avenue à explorer afin de mieux saisir les variations dans l'évolution longitudinale des symptômes liés au cancer, leur regroupement et leurs relations temporelles, quoique cela représente un défi compte tenu de la multiplicité des traitements adjuvants offerts en pratique. De plus, l'intervalle de temps déterminé *a priori* entre les évaluations, qui était généralement de quatre mois, était peut-être trop long pour observer certaines relations temporelles dans le cadre de l'Article 3. Par exemple, le modèle final n'a retenu aucune relation significative entre la dépression et la douleur (à l'exception de Douleur au T3 → Dépression au T4). Il est possible de penser que l'influence du premier symptôme sur le deuxième s'effectue à l'intérieur de délais plus courts que ceux balisés par l'étude actuelle. Ainsi, l'utilisation d'un devis longitudinal ayant des intervalles temporels plus brefs permettrait peut-être d'observer d'autres relations temporelles entre les cinq symptômes évalués.

Troisièmement, au niveau des analyses statistiques, la nature hautement subjective des analyses de clusters et de l'appellation qui est donnée à chaque regroupement obtenu souligne l'importance de répliquer les résultats présentés dans l'Article 2 dans d'autres études. Quant à l'Article 3, l'absence de modèle théorique préalable a mené à l'adoption d'une approche exploratoire plutôt que confirmatoire pour vérifier les hypothèses de l'Objectif 3. Or, le recours à un modèle théorique est recommandé lors de la réalisation de modèles d'équations structurelles (Byrne, 2008; Tabachnik & Fidell, 2006). Par conséquent, la réplication des présents résultats demeure indispensable avant de tirer des conclusions fermes.

Avenues de recherche futures

Les résultats de cette thèse suggèrent plusieurs avenues de recherches futures. Par exemple, il serait pertinent d'étudier d'autres variables prédictrices de l'évolution des symptômes, outre le type de cancer et le protocole de traitements adjuvants reçus examinés

dans le cadre de l'Article 1. Par exemple, les traits de personnalité (ex., perfectionnisme), les types de stratégies d'adaptation (ex., actives *vs.* passives) ainsi que les habitudes de vie (ex., activité physique, consommation de tabac ou d'alcool) sont associées à la détresse psychologique en oncologie (ex., Aarstad, Beisland, & Aarstad, 2011; Boyes, Girgis, D'Este, & Zucca, 2011; Kasparian, McLoone, & Butow, 2009; K. S. Thomas, Bower, Hoyt, & Sepah, 2010) et pourraient influencer la trajectoire des symptômes liés à la maladie.

Ces mêmes variables psychologiques pourraient également être associées à divers profils de symptômes chez les patients atteints de cancer. En lien avec cette hypothèse, une méta-analyse a indiqué que les hommes atteints d'un cancer de la prostate qui adoptaient des stratégies de gestion plus actives (c.-à-d., « approach coping ») présentaient des niveaux significativement supérieurs d'affect positif et d'énergie ainsi que des niveaux inférieurs d'anxiété, de dépression et de douleur (Roesch et al., 2005), des symptômes qui s'apparentent au profil « Psychophysologique » observé dans l'Article 2. Au niveau biologique, des recherches effectuées en laboratoire ont révélé des manifestations physiques (ex., fièvre, douleur) et comportementales (ex., somnolence, altérations cognitives, diminution des interactions sociales et de l'activité sexuelle, baisse d'appétit) similaires à certains clusters de symptômes retrouvés en oncologie, chez les animaux qui ont subi une injection de cytokines (Miaskowski & Aouizerat, 2007). Compte tenu que la toxicité des traitements anticancéreux stimule la production de cytokines, il est donc possible de penser qu'un mécanisme biologique commun impliquant une réponse inflammatoire soit à l'origine de certains clusters en oncologie (Cleeland, et al., 2003; Miaskowski & Aouizerat, 2007). Ceci demeure, toutefois, à être démontré.

Puisque l'étude des clusters en oncologie est un champ de recherche en plein essor, plusieurs aspects conceptuels et méthodologiques doivent aussi être éclaircis (Barsevick, 2007; Barsevick, et al., 2006; Fan, et al., 2007; Miaskowski, et al., 2007; Xiao, 2010). Par exemple, le nombre de symptômes requis pour former un cluster ou le type d'analyses statistiques à privilégier devraient être explorés lors de recherches futures.

Les études à venir devraient également s'intéresser à la portée clinique de l'identification des clusters en oncologie. Compte tenu de l'interaction retrouvée entre les symptômes d'un même cluster, plusieurs chercheurs dans le domaine croient que d'intervenir sur un symptôme en particulier pourrait avoir des effets collatéraux bénéfiques

et améliorer indirectement d'autres symptômes du même cluster (Donovan & Jacobsen, 2007; Fleishman, 2004; Gift, 2007; Given, et al., 2007; Kirkova, et al., 2011; Kirkova, et al., 2010). Cette hypothèse apparaît logique et a reçu quelques appuis empiriques. Par exemple, une étude récente a évalué l'impact d'une intervention cognitive-comportementale sur les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes chez 96 femmes atteintes d'un cancer du sein, pendant laquelle étaient enseignées des stratégies pouvant faciliter la gestion de ces symptômes ménopausiques et des difficultés de sommeil associées (Mann et al., 2012). Non seulement une amélioration significative a été constatée sur les scores d'insomnie et de perturbation liée aux symptômes ménopausiques, mais un effet bénéfique significatif a également été observé sur les symptômes anxieux et dépressifs des femmes jusqu'à 26 semaines après avoir reçu l'intervention psychologique. Ce résultat s'avère particulièrement intéressant considérant qu'aucune séance n'avait été consacrée à la gestion des symptômes dépressifs et que l'anxiété avait seulement été abordée en tant que facteur de risque des bouffées de chaleur, accompagnée d'un enseignement de la respiration contrôlée.

Un effet domino sur des symptômes interreliés pourrait aussi être généré par la pharmacothérapie. Par exemple, les antidépresseurs (ex., Venlafaxine) auraient à la fois un impact favorable sur les symptômes dépressifs et les sueurs nocturnes (ex., Desmarais & Looper, 2010). À l'opposé, cette synergie entre les symptômes peut aussi avoir des conséquences néfastes. Entre autres, il est reconnu que l'administration d'opioïdes pour contrer la douleur génère des nausées chez un nombre considérable de patients atteints de cancer (Caraceni et al., 2012; Green, et al., 2010; Portenoy, 2011). En somme, une meilleure compréhension au préalable de l'étiologie biologique ou psychologique de ces regroupements de symptômes pourrait contribuer à l'implantation d'interventions plus ciblées et efficaces.

En ce qui a trait à l'Article 3 plus spécifiquement, l'analyse de variables médiatrices potentielles serait à explorer. Par exemple, les bouffées de chaleur/sueurs nocturnes, à la fois associées à l'anxiété (Freeman, et al., 2005) et aux difficultés de sommeil (M. H. Savard, et al., 2011), pourraient jouer un rôle médiateur entre l'anxiété et l'insomnie. Les difficultés cognitives, associées aux difficultés de sommeil chez les femmes atteintes d'un cancer du sein (Caplette-Gingras, et al., 2013), pourraient aussi contribuer au déclenchement ou à l'aggravation d'une humeur triste. Finalement, d'autres effets

secondaires des traitements oncologiques, tels que l'incontinence urinaire et les difficultés sexuelles (Carter, et al., 2012; Denlinger & Barsevick, 2009; Mirza, et al., 2011; Sadovsky, et al., 2010), sont associés à la détresse psychologique et mériteraient d'être incluses lors de futures recherches similaires.

Implications cliniques

En plus d'offrir de futures pistes de recherche intéressantes, cette étude de l'évolution des symptômes liés au cancer suggère diverses implications cliniques qui pourraient aider les professionnels à gérer plus efficacement la détresse psychologique en oncologie.

L'anxiété et son impact sur l'insomnie

L'anxiété s'est révélée comme un symptôme important dans l'échantillon actuel de patients atteints d'un cancer non métastatique, particulièrement en début de trajectoire de soins et chez les femmes atteintes d'un cancer du sein ou gynécologique. Elle s'est aussi avérée un prédicteur assez constant du niveau d'insomnie subséquent. L'identification de la détresse psychologique comme sixième signe vital, en plus de la température, la respiration, le pouls, la pression artérielle et la douleur (Bultz & Carlson, 2006; Holland & Bultz, 2007; B. C. Thomas & Bultz, 2008), a suscité diverses initiatives dans les milieux hospitaliers canadiens. *L'Outil de dépistage de la détresse* y a largement été implanté (ODD; Bultz et al., 2011), un bref questionnaire permettant d'évaluer diverses difficultés physiques, psychologiques, fonctionnelles et sociales. L'usage de cet instrument pourrait être bonifié à la lumière des résultats obtenus dans cette thèse. Puisque l'ODD évalue sommairement la présence de plusieurs symptômes dont l'anxiété et le sommeil à l'aide d'un seul item, il pourrait être pertinent de compléter les procédures de dépistage avec des instruments de mesure brefs mais plus précis lors de la période péri-opératoire. Par exemple, *l'Échelle hospitalière d'anxiété et de dépression* (J. Savard, et al., 1998), ainsi que *l'Index de sévérité de l'insomnie* (Blais, et al., 1997), qui se complètent en moins de 10 minutes par les patients eux-mêmes et dont les résultats sont simples à calculer pour les professionnels, pourraient être utilisés de façon plus systématique dans les unités d'oncologie.

Les patients rapportant ainsi la présence de symptômes anxieux et de difficultés de sommeil lors de la complétion de l'ODD en début de trajectoire de soins pourraient

répondre en plus à ces brefs outils et être rapidement orientés vers des ressources appropriées selon le niveau de sévérité de leurs difficultés. Une approche « stepped-care » devrait en effet être privilégiée, faisant en sorte que les patients sont d'abord dirigés vers des ressources à faible coût avant d'être référés à des services spécialisés si les interventions minimales n'ont pas eu l'effet escompté. Ainsi, cette approche par étape permet à davantage de patients atteints de cancer de recevoir des soins psychosociaux, tout en effectuant une utilisation plus efficiente des services de santé publique (Krebber et al., 2012; Nordin et al., 2012).

En premier lieu, la psychoéducation ciblant premièrement l'anxiété (ou sur le sommeil si ce symptôme se manifeste seul) devrait être envisagée. Cette stratégie permet d'informer le patient sur les facteurs pouvant prédisposer (ex., génétique), précipiter (ex., stressor telle que l'annonce d'une maladie physique) et maintenir (ex., comportements néfastes) les symptômes vécus afin de l'aider à mieux les comprendre. En deuxième lieu, recommander un autotraitement psychologique, basé sur les données probantes et disponible sous forme de livre (ex., J. Savard, 2010), serait une option à faible coût qui pourrait être suggérée. Ce type de ressources permet aux patients de s'initier à diverses stratégies thérapeutiques, telles que la restructuration cognitive, de façon autonome et à leur propre rythme, tout en étant guidés par la structure du document.

De récentes études laissent croire que des interventions cognitive-comportementales administrées par le biais d'Internet seraient bénéfiques chez les patients atteints de cancer (ex., Ritterband et al., 2012), ce qui pourrait constituer une troisième étape intéressante, bien que davantage de recherches pour en évaluer l'efficacité soit d'abord nécessaire. En quatrième lieu, les thérapies administrées en groupe se sont avérées efficaces chez les patients atteints de cancer pour traiter certains symptômes (Antoni et al., 2006; Fiorentino et al., 2009), un format d'intervention qui demeure avantageux pour les centres hospitaliers en terme de rapport coûts-efficacité. Finalement, dans les cas plus sévères, la thérapie cognitive-comportementale individuelle, administrée par un professionnel, est reconnue comme étant efficace pour traiter les symptômes d'anxiété et d'insomnie chez les patients atteints de cancer (Espie et al., 2008; Osborn, Demoncada, & Feuerstein, 2006; J. Savard, Simard, Ivers, & Morin, 2005).

Rôle prédictif de la fatigue dans la trajectoire de soins

Tel que montré par les résultats de cette thèse, la sévérité de la fatigue apparaît comme un prédicteur constant du niveau ultérieur d'autres symptômes, particulièrement de la dépression, de l'insomnie et de la douleur. Dans l'optique de prévenir le développement ou l'aggravation des symptômes liés au cancer, diverses stratégies non pharmacologiques reconnues comme étant efficaces (J. C. Brown et al., 2011; Kangas, et al., 2008; Mishra et al., 2012; Mustian, et al., 2007) peuvent être envisagées. La méta-analyse exhaustive de Kangas et ses collaborateurs (2008) indique notamment qu'un programme d'exercice physique aurait un impact positif de moyenne à grande amplitude sur le niveau de fatigue des patients atteints de cancer. Plus spécifiquement, les entraînements multimodaux (ex., combinant des activités cardiovasculaires, de flexibilité et de musculation) semblent les plus efficaces, suivis des exercices musculaires et de la marche. La thérapie cognitive-comportementale, pour sa part, aurait un bénéfice de moyenne magnitude selon cette méta-analyse. Par exemple, des pensées négatives telles que « Je devrais être capable de faire le même trajet de vélo qu'avant » et « Je n'arriverai jamais à retrouver le niveau d'énergie que j'avais avant ma maladie » sont souvent rencontrées chez les patients et gagneraient à être restructurées en des pensées plus réalistes (ex., « J'aimerais être capable de faire mon ancien trajet de vélo, mais je vais d'abord y aller graduellement, avec des objectifs plus adaptés à ma condition physique actuelle ») afin de les aider à mieux gérer leur niveau d'énergie. Ces stratégies d'exercices physiques et de psychothérapie, utilisées individuellement ou de façon combinée, pourraient non seulement permettre de prévenir/diminuer les symptômes de fatigue, mais aussi possiblement éviter le développement d'autres symptômes (ex., dépression, insomnie, douleur), tel que suggéré par les résultats de la présente thèse.

Cette thèse a par ailleurs mis en lumière que les patients recevant l'ensemble des traitements adjuvants sont susceptibles de vivre une augmentation temporaire de leur fatigue. Les patients de ce sous-groupe devraient donc être rapidement identifiés par les professionnels de la santé. Dès que possible, les intervenants devraient les sensibiliser aux différentes stratégies présentées précédemment pouvant prévenir l'augmentation de la fatigue et, par conséquent, l'exacerbation d'autres symptômes.

Finalement, la transition vers le statut de « survivant » est apparue comme une période critique, durant laquelle aucun profil « Faible » n'a été trouvé alors que le profil « Élevé – Symptômes psychophysiologiques et cognitifs » était fréquent. La fatigue s'est également avérée un symptôme prédicteur de tous les autres symptômes subséquents à ce moment. Ce constat empirique corrobore les plaintes communes des patients rencontrés dans les unités de psycho-oncologie, qui affirment trouver difficile de retourner à leur « vie d'avant », mais *après* avoir eu le cancer. En plus de réintégrer des outils de dépistage à cette étape (ex., ODD), ainsi que de suggérer les services des organismes communautaires (ex., ligne d'écoute), une gestion adéquate de la fatigue apparaît une fois de plus pertinente. Particulièrement à ce moment de la trajectoire de la maladie, l'activité physique serait non seulement intéressante pour diminuer la fatigue et prévenir l'apparition d'autres symptômes, mais permettrait aussi de faciliter la transition des survivants. Par exemple, elle peut favoriser les contacts sociaux, aider à gérer le stress et apporter l'énergie nécessaire au retour à une vie plus « normale », contribuant ainsi à une amélioration de la qualité de vie globale chez les patients atteints de cancer.

Impact quotidien des profils avec des symptômes psychologiques élevés

Tout au long de la trajectoire de soins contre le cancer, il a été constaté que les profils de patients caractérisés par des symptômes psychologiques prédominants (ex., anxiété, dépression, insomnie et difficultés cognitives) étaient plus vulnérables à une altération du fonctionnement diurne. Celui-ci correspond à l'endossement d'énoncés tels « J'ai été limité(e) dans mes activités de tous les jours » ainsi que « Mon état physique ou mon traitement médical m'a nuit dans mes activités sociales ». Évidemment, un meilleur fonctionnement passe par une gestion efficace de ces symptômes psychologiques. De plus, des interventions ciblant plus directement le fonctionnement apparaissent également pertinentes. Ainsi, pour les patients présentant ce type de profil, la restructuration cognitive serait fort utile dans le but de modifier des pensées négatives susceptibles d'entraver leurs occupations journalières (ex., « Maintenant que j'ai le cancer, je ne suis plus intéressant(e) pour mes amis » ou « Je suis trop fatigué(e) suite à mes traitements de radiothérapie pour accomplir quoique ce soit »). L'expertise des ergothérapeutes et physiothérapeutes au sein des équipes multidisciplinaires en oncologie, ainsi que les ressources des organismes

communautaires, devraient aussi être disponibles pour les patients présentant une altération du fonctionnement marquée afin de leur prodiguer du soutien fonctionnel si nécessaire.

Conclusion

En somme, la présente thèse ajoute de façon significative aux travaux empiriques antérieurs s'intéressant aux symptômes liés au cancer durant la trajectoire de soins oncologiques. Il a été constaté que l'évolution des symptômes d'anxiété, de dépression, d'insomnie, de fatigue et de douleur varie dans les 18 mois suivant la chirurgie, et ce, particulièrement selon les protocoles de traitements adjuvants reçus. Par ailleurs, différents profils symptomatologiques, qui semblent relativement stables dans le temps, existeraient chez les patients atteints d'un cancer non métastatique. De surcroît, il a été trouvé que les profils ayant des symptômes psychologiques plus élevés seraient plus fréquents à la fin des traitements adjuvants (environ un an après la chirurgie) et demeureraient associés à une altération du fonctionnement quotidien plus marquée. Finalement, les résultats ont indiqué que l'anxiété est associée à une augmentation subséquente de l'insomnie et joue un rôle prédicteur important des autres symptômes dans les deux premiers mois suivant la chirurgie. La fatigue, quant à elle, prédirait les niveaux subséquents de dépression, d'insomnie et de douleur de façon plutôt constante et prédirait ultérieurement tous les symptômes environ un an après la chirurgie, lors de la transition au statut de survivant. Ces résultats demeurent à être répliqués dans d'autres études. De plus, des études complémentaires, par exemple, ciblant les mécanismes sous-jacents des clusters et le développement d'un modèle théorique des relations temporelles apparaissent plus que pertinentes. Les données obtenues suggèrent aussi plusieurs avenues pour les futures études d'intervention, dont l'effet collatéral possible du traitement de l'anxiété sur les autres symptômes du profil «Élevé – Symptômes psychophysiologiques et cognitifs» et la prévention du développement des symptômes de dépression, d'insomnie et de douleur par une intervention visant spécifiquement la fatigue.

BIBLIOGRAPHIE

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., 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. Monographs*, 85(5), 365-376.
- Aarstad, A. K., Beisland, E., & Aarstad, H. J. (2011). Personality, choice of coping and T stage predict level of distress in head and neck cancer patients during follow-up. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*.
- Admiraal, J. M., Reyners, A. K., & Hoekstra-Weebers, J. E. (2012). Do cancer and treatment type affect distress? *Psycho-oncology*.
- Ahlberg, K., Ekman, T., & Gaston-Johansson, F. (2005). The experience of fatigue, other symptoms and global quality of life during radiotherapy for uterine cancer. *International Journal of Nursing Studies*, 42(4), 377-386.
- Aktas, A., Walsh, D., & Rybicki, L. (2010). Symptom clusters: Myth or reality? *Palliative Medicine*, 24(4), 373-385.
- Allen, J. D., Savadatti, S., & Levy, A. G. (2009). The transition from breast cancer 'patient' to 'survivor'. *Psycho-oncology*, 18(1), 71-78.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Andrykowski, M. A., Donovan, K. A., & Jacobsen, P. B. (2009). Magnitude and correlates of response shift in fatigue ratings in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37(3), 341-351.
- Antoni, M. H., Wimberly, S. R., Lechner, S. C., Kazi, A., Sifre, T., Urcuyo, K. R., et al. (2006). Reduction of cancer-specific thought intrusions and anxiety symptoms with a stress management intervention among women undergoing treatment for breast cancer. *American Journal of Psychiatry*, 163(10), 1791-1797.
- Baglioni, C., Spiegelhalter, K., Lombardo, C., & Riemann, D. (2010). Sleep and emotions: A focus on insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 14(4), 227-238.
- Ballenger, J. C., Davidson, J. R., Lecrubier, Y., Nutt, D. J., Jones, R. D., & Berard, R. M. (2001). Consensus statement on depression, anxiety, and oncology. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 Suppl 8, 64-67.
- Barker, C. L., Routledge, J. A., Farnell, D. J., Swindell, R., & Davidson, S. E. (2009). The impact of radiotherapy late effects on quality of life in gynaecological cancer patients. *British Journal of Cancer*, 100(10), 1558-1565. doi: 6605050 [pii] 10.1038/sj.bjc.6605050
- Barsevick, A. M. (2007). The elusive concept of the symptom cluster. *Oncology Nursing Forum*, 34(5), 971-980.
- Barsevick, A. M., Whitmer, K., Nail, L. M., Beck, S. L., & Dudley, W. N. (2006). Symptom cluster research: Conceptual, design, measurement, and analysis issues. *Journal of Pain and Symptom Management*, 31(1), 85-95. doi: S0885-3924(05)00532-4 [pii] 10.1016/j.jpainsymman.2005.05.015
- Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, 2(4), 297-307. doi: S1389945700000654 [pii]
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio: Psychological Corporation.

- Bender, C. M., Ergyn, F. S., Rosenzweig, M. Q., Cohen, S. M., & Sereika, S. M. (2005). Symptom clusters in breast cancer across 3 phases of the disease. *Cancer Nursing, 28*(3), 219-225. doi: 00002820-200505000-00011 [pii]
- Bentler, P. M., & Wu, E. J. C. (1995). *EQS for Windows User's Guide*. Encino, CA: Multivariate Software.
- Berger, A. M., & Mitchell, S. A. (2008). Modifying cancer-related fatigue by optimizing sleep quality. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 6*(1), 3-13.
- Berger, A. M., Sankaranarayanan, J., & Watanabe-Galloway, S. (2007). Current methodological approaches to the study of sleep disturbances and quality of life in adults with cancer: A systematic review. *Psycho-oncology, 16*(5), 401-420.
- Blais, F. C., Gendron, L., Mimeault, V., & Morin, C. M. (1997). Évaluation de l'insomnie: Validation de trois questionnaires. *L'Encéphale, 23*(6), 447-453.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Desmond, K. A., Bernards, C., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., et al. (2006). Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: A longitudinal investigation. *Cancer, 106*(4), 751-758.
- Boyes, A. W., Girgis, A., D'Este, C., & Zucca, A. C. (2011). Flourishing or floundering? Prevalence and correlates of anxiety and depression among a population-based sample of adult cancer survivors 6 months after diagnosis. *Journal of Affective Disorders, 135*(1-3), 184-192.
- Breitbart, W., & Alici, Y. (2010). Management of specific symptoms: Fatigue. In J. C. Holland, W. Breitbart, P. B. Jacobsen, M. S. Lederberg, M. J. Loscalzo & R. McCorkle (Eds.), *Psycho-oncology* (pp. 236-257). New York: Oxford University Press.
- Breitbart, W., Park, J., & Katz, A. M. (2010). Management of specific symptoms: Pain. In J. C. Holland, W. Breitbart, P. B. Jacobsen, M. S. Lederberg, M. J. Loscalzo & R. McCorkle (Eds.), *Psycho-oncology* (pp. 215-228). New York: Oxford University Press.
- Brown, J. C., Huedo-Medina, T. B., Pescatello, L. S., Pescatello, S. M., Ferrer, R. A., & Johnson, B. T. (2011). Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 20*(1), 123-133.
- Brown, L. F., & Kroenke, K. (2009). Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: A systematic review. *Psychosomatics, 50*(5), 440-447.
- Bultz, B. D., & Carlson, L. E. (2006). Emotional distress: The sixth vital sign--future directions in cancer care. *Psycho-oncology, 15*(2), 93-95.
- Bultz, B. D., Groff, S. L., Fitch, M., Blais, M. C., Howes, J., Levy, K., et al. (2011). Implementing screening for distress, the 6th vital sign: A Canadian strategy for changing practice. *Psycho-oncology, 20*(5), 463-469.
- Burgess, C., Cornelius, V., Love, S., Graham, J., Richards, M., & Ramirez, A. (2005). Depression and anxiety in women with early breast cancer: Five year observational cohort study. *British Medical Journal, 330*(7493), 702.
- Burton, A. W., Fanciullo, G. J., Beasley, R. D., & Fisch, M. J. (2007). Chronic pain in the cancer survivor: A new frontier. *Pain Medicine, 8*(2), 189-198.
- Butt, Z., Wagner, L. I., Beaumont, J. L., Paice, J. A., Straus, J. L., Peterman, A. H., et al. (2008). Longitudinal screening and management of fatigue, pain, and emotional distress associated with cancer therapy. *Support Care Cancer, 16*(2), 151-159.

- Byar, K. L., Berger, A. M., Bakken, S. L., & Cetak, M. A. (2006). Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms, and quality of life. *Oncology Nursing Forum*, *33*(1), E18-26.
- Byrne, B. M. (2008). *Structural Equation Modeling with EQS: Basic Concepts, Applications, and Programming* (2nd ed.). New York: Routledge.
- Canadian Cancer Society. (2011). *Canadian Cancer Statistics*. Toronto: Canadian Cancer Society.
- Cao, W., Li, J., Hu, C., Shen, J., Liu, X., Xu, Y., et al. (2012). Symptom clusters and symptom interference of HCC patients undergoing TACE: A cross-sectional study in China. *Supportive Care in Cancer*, *21*(2), 475-483.
- Caplette-Gingras, A., Savard, J., Savard, M. H., & Ivers, H. (2013). Is insomnia associated with cognitive impairments in breast cancer patients? *Behavioral Sleep Medicine*, *11*, 1-19.
- Caraceni, A., Hanks, G., Kaasa, S., Bennett, M. I., Brunelli, C., Cherny, N., et al. (2012). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncology*, *13*(2), e58-68.
- Carlson, L. E., & Bultz, B. D. (2003). Cancer distress screening: Needs, models, and methods. *Journal of Psychosomatic Research*, *55*(5), 403-409.
- Carlson, L. E., Waller, A., Groff, S. L., Giese-Davis, J., & Bultz, B. D. (2011). What goes up does not always come down: Patterns of distress, physical and psychosocial morbidity in people with cancer over a one year period. *Psycho-oncology*.
- Carter, J., Penson, R., Barakat, R., & Wenzel, L. (2012). Contemporary quality of life issues affecting gynecologic cancer survivors. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, *26*(1), 169-194.
- Cattell, R. B., & Scheier, I. H. (1961). *The meaning and measurement of neuroticism and anxiety*. New York: Ronald.
- Chen, A. M., Jennelle, R. L., Grady, V., Tovar, A., Bowen, K., Simonin, P., et al. (2008). Prospective study of psychosocial distress among patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 187-193.
- Chen, E., Khan, L., Zhang, L., Nguyen, J., Cramarossa, G., Tsao, M., et al. (2012). Symptom clusters in patients with bone metastases: Areanalysis comparing different statistical methods. *Supportive Care in Cancer*, *20*(11), 2811-2820.
- Chen, M. L., & Tseng, H. C. (2006). Symptom clusters in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, *14*(8), 825-830. doi: 10.1007/s00520-006-0019-8
- Chen, S. C., Liao, C. T., & Chang, J. T. (2011). Orofacial pain and predictors in oral squamous cell carcinoma patients receiving treatment. *Oral Oncology*, *47*(2), 131-135.
- Cleeland, C. S. (2007). Symptom burden: Multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*.(37), 16-21.
- Cleeland, C. S., Bennett, G. J., Dantzer, R., Dougherty, P. M., Dunn, A. J., Meyers, C. A., et al. (2003). Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer*, *97*(11), 2919-2925. doi: 10.1002/cncr.11382

- Cleeland, C. S., Mendoza, T. R., Wang, X. S., Chou, C., Harle, M. T., Morrissey, M., et al. (2000). Assessing symptom distress in cancer patients: The M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer*, *89*(7), 1634-1646.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.). Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Colagiuri, B., Christensen, S., Jensen, A. B., Price, M. A., Butow, P. N., & Zachariae, R. (2011). Prevalence and predictors of sleep difficulty in a national cohort of women with primary breast cancer three to four months postsurgery. *Journal of Pain and Symptom Management*, *42*(5), 710-720.
- Cooley, M. E., Short, T. H., & Moriarty, H. J. (2003). Symptom prevalence, distress, and change over time in adults receiving treatment for lung cancer. *Psycho-oncology*, *12*(7), 694-708.
- Coughlin, S. S. (2008). Surviving cancer or other serious illness: A review of individual and community resources. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, *58*(1), 60-64.
- Couper, J. W., Love, A. W., Duchesne, G. M., Bloch, S., Macvean, M., Dunai, J. V., et al. (2010). Predictors of psychosocial distress 12 months after diagnosis with early and advanced prostate cancer. *Medical Journal of Australia*, *193*(5 Suppl), S58-61.
- Dahl, A. A., Nesvold, I. L., Reinertsen, K. V., & Fossa, S. D. (2011). Arm/shoulder problems and insomnia symptoms in breast cancer survivors: Cross-sectional, controlled and longitudinal observations. *Sleep Medicine*, *12*(6), 584-590.
- de Graeff, A., de Leeuw, J. R., Ros, W. J., Hordijk, G. J., Blijham, G. H., & Winnubst, J. A. (2000). Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*, *110*(1), 98-106.
- De Vries, J., Van der Steeg, A. F., & Roukema, J. A. (2009). Determinants of fatigue 6 and 12 months after surgery in women with early-stage breast cancer: A comparison with women with benign breast problems. *Journal of Psychosomatic Research*, *66*(6), 495-502.
- Den Oudsten, B. L., Van Heck, G. L., Van der Steeg, A. F., Roukema, J. A., & De Vries, J. (2009). Predictors of depressive symptoms 12 months after surgical treatment of early-stage breast cancer. *Psycho-oncology*, *18*(11), 1230-1237.
- Denlinger, C. S., & Barsevick, A. M. (2009). The challenges of colorectal cancer survivorship. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *7*(8), 883-893; quiz 894.
- Desmarais, J. E., & Looper, K. J. (2010). Managing menopausal symptoms and depression in tamoxifen users: Implications of drug and medicinal interactions. *Maturitas*, *67*(4), 296-308.
- Dhruva, A., Dodd, M., Paul, S. M., Cooper, B. A., Lee, K., West, C., et al. (2010). Trajectories of fatigue in patients with breast cancer before, during, and after radiation therapy. *Cancer Nursing*, *33*(3), 201-212. doi: 10.1097/NCC.0b013e3181c75f2a
- Dhruva, A., Paul, S. M., Cooper, B. A., Lee, K., West, C., Aouizerat, B. E., et al. (2012). A longitudinal study of measures of objective and subjective sleep disturbance in patients with breast cancer before, during, and after radiation therapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, *44*(2), 215-228.

- Diefenbach, M., Mohamed, N. E., Horwitz, E., & Pollack, A. (2008). Longitudinal associations among quality of life and its predictors in patients treated for prostate cancer: The moderating role of age. *Psychology, Health & Medicine, 13*(2), 146-161.
- Dimidjian, S., Martell, C. R., Addis, M. E., & Herman-Dunn, R. (2008). Behavioral activation for depression. In D. H. Barlow (Ed.), *Clinical handbook of psychological disorders: A step-by-step treatment manual* (4th ed., pp. 328-364). New York: Guilford Press.
- Direction de la lutte contre le cancer. (2011). *Rapport du comité d'oncologie psychosociale: Vers des soins centrés sur la personne*. Gouvernement du Québec. Québec.
- Dodd, M. J., Cho, M. H., Cooper, B. A., & Miaskowski, C. (2010). The effect of symptom clusters on functional status and quality of life in women with breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing, 14*(2), 101-110.
- Dodd, M. J., Miaskowski, C., & Lee, K. A. (2004). Occurrence of symptom clusters. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs.*(32), 76-78.
- Dodd, M. J., Miaskowski, C., & Paul, S. M. (2001). Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncology Nursing Forum, 28*(3), 465-470.
- Donovan, K. A., & Jacobsen, P. B. (2007). Fatigue, depression, and insomnia: Evidence for a symptom cluster in cancer. *Seminars in Oncology Nursing, 23*(2), 127-135. doi: S0749-2081(07)00014-9 [pii] 10.1016/j.soncn.2007.01.004
- Dunn, L. B., Aouizerat, B. E., Cooper, B. A., Dodd, M., Lee, K., West, C., et al. (2012). Trajectories of anxiety in oncology patients and family caregivers during and after radiation therapy. *European Journal of Oncology Nursing, 16*(1), 1-9.
- Dunn, L. B., Cooper, B. A., Neuhaus, J., West, C., Paul, S., Aouizerat, B., et al. (2011). Identification of distinct depressive symptom trajectories in women following surgery for breast cancer. *Health Psychology, 30*(6), 683-692.
- Edrington, J., Miaskowski, C., Dodd, M., Wong, C., & Padilla, G. (2007). A review of the literature on the pain experience of Chinese patients with cancer. *Cancer Nursing, 30*(5), 335-346.
- Ellison, L. F., & Wilkins, K. (2010). Mise à jour sur la survie au cancer. *Rapports sur la santé, Statistique Canada, 21*(3), 1-6.
- Espie, C. A. (2002). Insomnia: Conceptual issues in the development, persistence, and treatment of sleep disorder in adults. *Annual Review of Psychology, 53*, 215-243.
- Espie, C. A., Fleming, L., Cassidy, J., Samuel, L., Taylor, L. M., White, C. A., et al. (2008). Randomized controlled clinical effectiveness trial of cognitive behavior therapy compared with treatment as usual for persistent insomnia in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology, 26*(28), 4651-4658.
- Esther Kim, J. E., Dodd, M. J., Aouizerat, B. E., Jahan, T., & Miaskowski, C. (2009). A review of the prevalence and impact of multiple symptoms in oncology patients. *Journal of Pain and Symptom Management, 37*(4), 715-736. doi: S0885-3924(08)00461-2 [pii] 10.1016/j.jpainsymman.2008.04.018
- Evangelista, A. L., & Santos, E. M. (2012). Cluster of symptoms in women with breast cancer treated with curative intent. *Supportive Care in Cancer, 20*(7), 1499-1506.
- Evans, W. K., Connor Gorber, S. K., Spence, S. T., & Will, B. P. (2005a). Descriptions des états de santé au Canada: Cancers. In S. Canada (Ed.), *n° 82-619MIF2005001*. Ottawa: Statistique Canada.

- Evans, W. K., Connor Gorber, S. K., Spence, S. T., & Will, B. P. (2005b). Health state descriptions for Canadians: Cancers. In S. Canada (Ed.), *n^o 82-619-MIE2005001*. Ottawa: Statistics Canada.
- Fan, G., Filipczak, L., & Chow, E. (2007). Symptom clusters in cancer patients: A review of the literature. *Current Oncology*, *14*(5), 173-179.
- Ferreira, K. A., Kimura, M., Teixeira, M. J., Mendoza, T. R., da Nobrega, J. C., Graziani, S. R., et al. (2008). Impact of cancer-related symptom synergisms on health-related quality of life and performance status. *Journal of Pain and Symptom Management*, *35*(6), 604-616.
- Fillion, L., Gélinas, C., Simard, S., Savard, J., & Gagnon, P. (2003). Validation evidence for the French Canadian adaptation of the Multidimensional Fatigue Inventory as a measure of cancer-related fatigue. *Cancer Nursing*, *26*(2), 143-154.
- Fiorentino, L., & Ancoli-Israel, S. (2007). Sleep dysfunction in patients with cancer. *Current Treatment Options in Neurology*, *9*(5), 337-346.
- Fiorentino, L., McQuaid, J. R., Liu, L., Natarajan, L., He, F., Cornejo, M., et al. (2009). Individual cognitive behavioral therapy for insomnia in breast cancer survivors: A randomized controlled crossover pilot study. *Nature and Science of Sleep*, *2010*, 1-8.
- Fiorentino, L., Rissling, M., Liu, L., & Ancoli-Israel, S. (2011). The symptom cluster of sleep, fatigue and depressive symptoms in breast cancer patients: Severity of the problem and treatment options. *Drug Discovery Today: Disease Models*, *8*(4), 167-173.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1996). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders: Clinician version*. New York: American Psychiatry Press.
- Fishbain, D. A., Cole, B., Cutler, R. B., Lewis, J., Rosomoff, H. L., & Fosomoff, R. S. (2003). Is pain fatiguing? A structured evidence-based review. *Pain Medicine*, *4*(1), 51-62. doi: 3008 [pii]
- Flechtner, H., & Bottomley, A. (2003). Fatigue and quality of life: Lessons from the real world. *Oncologist*, *8 Suppl 1*, 5-9.
- Fleishman, S. B. (2004). Treatment of symptom clusters: Pain, depression, and fatigue. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*.(32), 119-123. doi: 10.1093/jncimonographs/lgh028 2004/32/119 [pii]
- Forsberg, C., & Cedermark, B. (1996). Well-being, general health and coping ability: 1-year follow-up of patients treated for colorectal and gastric cancer. *European Journal of Cancer Care*, *5*(4), 209-216.
- Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., Gracia, C. R., Kapoor, S., & Ferdousi, T. (2005). The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. *Menopause*, *12*(3), 258-266.
- Frigon, J.-Y., & Laurencelle, L. (1993). Analysis of covariance: A proposed algorithm. *Educational and Psychological Measurement*, *53*(1), 1-18.
- Frojd, C., Larsson, G., Lampic, C., & von Essen, L. (2007). Health related quality of life and psychosocial function among patients with carcinoid tumours: A longitudinal, prospective, and comparative study. *Health and Quality of Life Outcomes*, *5*, 18.
- Furst, C. J., & Ahsberg, E. (2001). Dimensions of fatigue during radiotherapy: An application of the Multidimensional Fatigue Inventory. *Supportive Care Cancer*, *9*(5), 355-360.

- Garofalo, J. P., Choppala, S., Hamann, H. A., & Gjerde, J. (2009). Uncertainty during the transition from cancer patient to survivor. *Cancer Nursing*, 32(4), E8-E14.
- Gatzounis, R., Schrooten, M. G., Crombez, G., & Vlaeyen, J. W. (2012). Operant learning theory in pain and chronic pain rehabilitation. *Current Pain and Headache Reports*, 16(2), 117-126.
- Geinitz, H., Thamm, R., Scholz, C., Heinrich, C., Prause, N., Kerndl, S., et al. (2010). Longitudinal analysis of quality of life in patients receiving conformal radiation therapy for prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 186(1), 46-52. doi: 10.1007/s00066-009-2023-7
- Geinitz, H., Zimmermann, F. B., Stoll, P., Thamm, R., Kaffenberger, W., Ansorg, K., et al. (2001). Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 51(3), 691-698.
- Geinitz, H., Zimmermann, F. B., Thamm, R., Keller, M., Busch, R., & Molls, M. (2004). Fatigue in patients with adjuvant radiation therapy for breast cancer: Long-term follow-up. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 130(6), 327-333.
- Gift, A. G. (2007). Symptom clusters related to specific cancers. *Seminars in Oncology Nursing*, 23(2), 136-141.
- Gift, A. G., Jablonski, A., Stommel, M., & Given, C. W. (2004). Symptom clusters in elderly patients with lung cancer. *Oncology Nursing Forum*, 31(2), 202-212. doi: 10.1188/04.ONF.202-212
- Gift, A. G., Stommel, M., Jablonski, A., & Given, W. (2003). A cluster of symptoms over time in patients with lung cancer. *Nursing Research*, 52(6), 393-400.
- Given, B. A., Given, C. W., Sikorskii, A., & Hadar, N. (2007). Symptom clusters and physical function for patients receiving chemotherapy. *Seminars in Oncology Nursing*, 23(2), 121-126. doi: S0749-2081(07)00015-0 [pii] 10.1016/j.soncn.2007.01.005
- Goodell, T. T., & Nail, L. M. (2005). Operationalizing symptom distress in adults with cancer: A literature synthesis. *Oncology Nursing Forum*, 32(2), E42-47.
- Green, E., Zwaal, C., Beals, C., Fitzgerald, B., Harle, I., Jones, J., et al. (2010). Cancer-related pain management: A report of evidence-based recommendations to guide practice. *Clinical Journal of Pain*, 26(6), 449-462.
- Greenberg, D. B. (1998). Psychological responses to treatment: Radiotherapy. In J. C. Holland (Ed.), *Psycho-oncology* (pp. 269-276). New York: Oxford University Press.
- Gwede, C. K., Small, B. J., Munster, P. N., Andrykowski, M. A., & Jacobsen, P. B. (2008). Exploring the differential experience of breast cancer treatment-related symptoms: A cluster analytic approach. *Supportive Care in Cancer*, 16(8), 925-933.
- Hammerlid, E., Mercke, C., Sullivan, M., & Westin, T. (1997). A prospective quality of life study of patients with oral or pharyngeal carcinoma treated with external beam irradiation with or without brachytherapy. *Oral Oncology*, 33(3), 189-196.
- Hartl, K., Engel, J., Herschbach, P., Reinecker, H., Sommer, H., & Friese, K. (2010). Personality traits and psychosocial stress: Quality of life over 2 years following breast cancer diagnosis and psychological impact factors. *Psycho-oncology*, 19(2), 160-169. doi: 10.1002/pon.1536
- Harvey, A. G., Tang, N. K., & Browning, L. (2005). Cognitive approaches to insomnia. *Clinical Psychology Review*, 25(5), 593-611.

- Henningsohn, L., Wijkstrom, H., Pedersen, J., Ahlstrand, C., Aus, G., Bergmark, K., et al. (2003). Time after surgery, symptoms and well-being in survivors of urinary bladder cancer. *British Journal of Urology*, *91*(4), 325-330; discussion 330.
- Hickok, J. T., Morrow, G. R., Roscoe, J. A., Mustian, K., & Okunieff, P. (2005). Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, *30*(5), 433-442.
- Hill, J., Holcombe, C., Clark, L., Boothby, M. R., Hincks, A., Fisher, J., et al. (2011). Predictors of onset of depression and anxiety in the year after diagnosis of breast cancer. *Psychological Medicine*, *41*(7), 1429-1436.
- Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Morrow, G. R. (2007). Cancer-related fatigue: The scale of the problem. *Oncologist*, *12* Suppl 1, 4-10.
- Hofso, K., Rustoen, T., Cooper, B. A., Bjordal, K., & Miaskowski, C. (2012). Changes over time in occurrence, severity, and distress of common symptoms during and after radiation therapy for breast cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*.
- Holland, J. C., & Bultz, B. D. (2007). The NCCN guideline for distress management: A case for making distress the sixth vital sign. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *5*(1), 3-7.
- Honea, N., Brant, J., & Beck, S. L. (2007). Treatment-related symptom clusters. *Seminars in Oncology Nursing*, *23*(2), 142-151.
- Hooper, D., Coughlan, J., & Mullen, M. R. (2008). Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. *The Electronic Journal of Business Research Methods*, *6*(1), 53-60.
- Howard-Anderson, J., Ganz, P. A., Bower, J. E., & Stanton, A. L. (2012). Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: A systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*, *104*(5), 386-405.
- Hu, L., & Bentler, P. M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling*, *6*, 1-55.
- Hulbert-Williams, N., Neal, R., Morrison, V., Hood, K., & Wilkinson, C. (2011). Anxiety, depression and quality of life after cancer diagnosis: What psychosocial variables best predict how patients adjust? *Psycho-oncology*.
- Hyphantis, T., Paika, V., Almyroudi, A., Kampletsas, E. O., & Pavlidis, N. (2010). Personality variables as predictors of early non-metastatic colorectal cancer patients' psychological distress and health-related quality of life: A one-year prospective study. *Journal of Psychosomatic Research*, *70*(5), 411-421.
- Hyphantis, T., Paika, V., Almyroudi, A., Kampletsas, E. O., & Pavlidis, N. (2011). Personality variables as predictors of early non-metastatic colorectal cancer patients' psychological distress and health-related quality of life: A one-year prospective study. *Journal of Psychosomatic Research*, *70*(5), 411-421.
- Im, E. O. (2011). Online support of patients and survivors of cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, *27*(3), 229-236.
- Institut national du cancer du Canada. (2012). *Statistiques canadiennes sur le cancer*. Toronto: Institut national du cancer du Canada.

- Ivanova, M. O., Ionova, T. I., Kalyadina, S. A., Uspenskaya, O. S., Kishtovich, A. V., Guo, H., et al. (2005). Cancer-related symptom assessment in Russia: Validation and utility of the Russian M. D. Anderson Symptom Inventory. *Journal of Pain and Symptom Management*, 30(5), 443-453. doi: S0885-3924(05)00499-9 [pii] 10.1016/j.jpainsymman.2005.04.015
- Jackson, C. W., & Jackson, K. H. (2007). Comorbid depression in adult oncology. *Journal of Pharmacy Practice*, 20(5), 360-367.
- Jacobsen, P. B., Roth, A. J., & Holland, J. C. (1998). Psychological responses to treatment: Surgery. In J. C. Holland (Ed.), *Psycho-oncology* (pp. 257-268). New York: Oxford University Press.
- Jansen, L., Koch, L., Brenner, H., & Arndt, V. (2010). Quality of life among long-term (5 years) colorectal cancer survivors: Systematic review. *European Journal of Cancer*, 2879-2888. doi: S0959-8049(10)00485-5 [pii] 10.1016/j.ejca.2010.06.010
- Jansson, M., & Linton, S. J. (2007). Psychological mechanisms in the maintenance of insomnia: Arousal, distress, and sleep-related beliefs. *Behavior Research and Therapy*, 45(3), 511-521.
- Jerezek-Fossa, B. A., Santoro, L., Alterio, D., Franchi, B., Fiore, M. R., Fossati, P., et al. (2007). Fatigue during head-and-neck radiotherapy: Prospective study on 117 consecutive patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 68(2), 403-415.
- Kangas, M., Bovbjerg, D. H., & Montgomery, G. H. (2008). Cancer-related fatigue: A systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychological Bulletin*, 134(5), 700-741.
- Kangas, M., Henry, J. L., & Bryant, R. A. (2005). The course of psychological disorders in the 1st year after cancer diagnosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73(4), 763-768.
- Kasparian, N. A., McLoone, J. K., & Butow, P. N. (2009). Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: A systematic review of the literature. *Archives of Dermatology*, 145(12), 1415-1427.
- Katz, J., Poleshuck, E. L., Andrus, C. H., Hogan, L. A., Jung, B. F., Kulick, D. I., et al. (2005). Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain*, 119(1-3), 16-25.
- Kenefick, A. L. (2006). Patterns of symptom distress in older women after surgical treatment for breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 33(2), 327-335.
- Khan, L., Cramarossa, G., Lemke, M., Nguyen, J., Zhang, L., Chen, E., et al. (2012). Symptom clusters using the Spitzer quality of life index in patients with brain metastases: A reanalysis comparing different statistical methods. *Supportive Care in Cancer*, 21(2), 467-473.
- Kim, E., Jahan, T., Aouizerat, B. E., Dodd, M. J., Cooper, B. A., Paul, S. M., et al. (2009a). Changes in symptom clusters in patients undergoing radiation therapy. *Supportive Care in Cancer*, 17(11), 1383-1391.
- Kim, E., Jahan, T., Aouizerat, B. E., Dodd, M. J., Cooper, B. A., Paul, S. M., et al. (2009b). Differences in symptom clusters identified using occurrence rates versus symptom severity ratings in patients at the end of radiation therapy. *Cancer Nursing*, 32(6), 429-436.
- Kim, H. J., & Abraham, I. L. (2008). Statistical approaches to modeling symptom clusters in cancer patients. *Cancer Nursing*, 31(5), E1-10.

- Kim, H. J., Barsevick, A. M., Beck, S. L., & Dudley, W. (2012). Clinical subgroups of a psychoneurologic symptom cluster in women receiving treatment for breast cancer: A secondary analysis. *Oncology Nursing Forum*, 39(1), E20-30.
- Kim, H. J., Barsevick, A. M., Fang, C. Y., & Miaskowski, C. (2012). Common biological pathways underlying the psychoneurological symptom cluster in cancer patients. *Cancer Nursing*, 35(6), E1-E20.
- Kim, H. J., Barsevick, A. M., Tulman, L., & McDermott, P. A. (2008). Treatment-related symptom clusters in breast cancer: A secondary analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*. doi: S0885-3924(08)00210-8 [pii] 10.1016/j.jpainsymman.2007.11.011
- Kim, H. J., McGuire, D. B., Tulman, L., & Barsevick, A. M. (2005). Symptom clusters: Concept analysis and clinical implications for cancer nursing. *Cancer Nursing*, 28(4), 270-282; quiz 283-274.
- Kirkova, J., Aktas, A., Walsh, D., & Davis, M. P. (2011). Cancer symptom clusters: Clinical and research methodology. *Journal of Palliative Medicine*.
- Kirkova, J., & Walsh, D. (2007). Cancer symptom clusters: A dynamic construct. *Supportive Care in Cancer*, 15(9), 1011-1013.
- Kirkova, J., Walsh, D., Aktas, A., & Davis, M. P. (2010). Cancer symptom clusters: Old concept but new data. *American Journal of Hospice & Palliative Care*, 27(4), 282-288.
- Klee, M., & Machin, D. (2001). Health-related quality of life of patients with endometrial cancer who are disease-free following external irradiation. *Acta Oncologica*, 40(7), 816-824.
- Klem, L. (2000). Structural equation modeling. In L. G. Grimm & P. R. Yarnold (Eds.), *Reading and understanding more multivariate statistics* (1st ed., pp. 227-260). Washington (DC): American Psychological Association.
- Knapp, K., Cooper, B., Koetters, T., Cataldo, J., Dhruva, A., Paul, S. M., et al. (2012). Trajectories and predictors of symptom occurrence, severity, and distress in prostate cancer patients undergoing radiation therapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 44(4), 486-507.
- Knobf, M. T., Pasacreta, J. V., Valentine, A., & McCorkle, R. (1998). Psychological responses to treatment: Chemotherapy, hormonal therapy, and immunotherapy. In J. C. Holland (Ed.), *Psycho-oncology* (pp. 277-288). New York: Oxford University Press.
- Krebber, A. M., Leemans, C. R., de Bree, R., van Straten, A., Smit, H. F., Smit, E. F., et al. (2012). Stepped care targeting psychological distress in head and neck and lung cancer patients: A randomized clinical trial. *BMC Cancer*, 12(1), 173.
- Krouse, R. S. (2010). Psychological issues related to site of cancer: Gastrointestinal Cancer. In J. C. Holland, W. S. Breitbart, P. B. Jacobsen, M. S. Lederberg, M. J. Loscalzo & R. McCorkle (Eds.), *Psycho-oncology* (2 ed., pp. 140-145). New York: Oxford University Press.
- Kurtz, M. E., Kurtz, J. C., Stommel, M., Given, C. W., & Given, B. (2002). Predictors of depressive symptomatology of geriatric patients with colorectal cancer: A longitudinal view. *Supportive Care Cancer*, 10(6), 494-501.
- Lim, C. C., Devi, M. K., & Ang, E. (2011). Anxiety in women with breast cancer undergoing treatment: A systematic review. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 9(3), 215-235.

- Linden, W., Andrea Vodermaier, A., McKenzie, R., Barroetavena, M. C., Yi, D., & Doll, R. (2009). The psychosocial screen for cancer (PSSCAN): Further validation and normative data. *Health and Quality of Life Outcomes*, 7, 16.
- Liu, L., Rissling, M., Natarajan, L., Fiorentino, L., Mills, P. J., Dimsdale, J. E., et al. (2012). The longitudinal relationship between fatigue and sleep in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Sleep*, 35(2), 237-245.
- Maliski, S. L., Kwan, L., Elashoff, D., & Litwin, M. S. (2008). Symptom clusters related to treatment for prostate cancer. *Oncology Nursing Forum*, 35(5), 786-793.
- Mam, E., Smith, M. J., Hellier, J., Balabanovic, J. A., Hamed, H., Grunfeld, E. A., et al. (2012). Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): A randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 13(3), 309-318.
- Manzanera, C., Lafay, N., Pepet, N., & Senon, J. L. (2003). Cancer, dépression et anxiété. *Annales Médico Psychologiques*, 161, 140-146.
- Marchand, V., Bourdin, S., Charbonnel, C., Rio, E., Munos, C., Champion, L., et al. (2010). No impairment of quality of life 18 months after high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer: A prospective study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 77(4), 1053-1059. doi: S0360-3016(09)00933-X [pii] 10.1016/j.ijrobp.2009.06.024
- Massie, M. J. (2004). Prevalence of depression in patients with cancer. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs.*, 32, 57-71.
- Matthews, E. E., Schmiede, S. J., Cook, P. F., & Sousa, K. H. (2012). Breast cancer and symptom clusters during radiotherapy. *Cancer Nursing*, 35(2), E1-11.
- McCorkle, R., & Young, K. (1983). *Symptom Distress Scale (SDS)*. Seattle, WA: University of Washington School of Nursing.
- McNair, D. M., Lorr, M., & Droppleman, L. F. (1971). *Profil of Mood States Manual*. San Diego: Educational and Industrial Testing Service.
- Miaskowski, C. (2006). Symptom clusters: Establishing the link between clinical practice and symptom management research. *Supportive Care in Cancer*, 14(8), 792-794.
- Miaskowski, C., & Aouizerat, B. E. (2007). Is there a biological basis for the clustering of symptoms? *Seminars in Oncology Nursing*, 23(2), 99-105.
- Miaskowski, C., Aouizerat, B. E., Dodd, M., & Cooper, B. (2007). Conceptual issues in symptom clusters research and their implications for quality-of-life assessment in patients with cancer. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs.*(37), 39-46.
- Miaskowski, C., Cooper, B. A., Paul, S. M., Dodd, M., Lee, K., Aouizerat, B. E., et al. (2006). Subgroups of patients with cancer with different symptom experiences and quality-of-life outcomes: A cluster analysis. *Oncology Nursing Forum*, 33(5), E79-89. doi: 10.1188/06.ONF.E79-E89
- Miaskowski, C., Dodd, M., & Lee, K. (2004). Symptom clusters: The new frontier in symptom management research. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs.*(32), 17-21.
- Miaskowski, C., Paul, S. M., Cooper, B. A., Lee, K., Dodd, M., West, C., et al. (2011). Predictors of the trajectories of self-reported sleep disturbance in men with prostate cancer during and following radiation therapy. *Sleep*, 34(2), 171-179.

- Miaskowski, C., Paul, S. M., Cooper, B. A., Lee, K., Dodd, M., West, C., et al. (2008). Trajectories of fatigue in men with prostate cancer before, during, and after radiation therapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 35(6), 632-643.
- Mirza, M., Griebeling, T. L., & Kazer, M. W. (2011). Erectile dysfunction and urinary incontinence after prostate cancer treatment. *Seminars in Oncology Nursing*, 27(4), 278-289.
- Mishra, S. I., Scherer, R. W., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., Topaloglu, O., Gotay, C. C., et al. (2012). Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, 8, CD007566.
- Molassiotis, A., Wengstrom, Y., & Kearney, N. (2010). Symptom cluster patterns during the first year after diagnosis with cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39(5), 847-858.
- Morales, L., Neven, P., Timmerman, D., Christiaens, M. R., Vergote, I., Van Limbergen, E., et al. (2004). Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients. *Anti-cancer Drugs*, 15(8), 753-760.
- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: Guilford Press.
- Mustian, K. M., Morrow, G. R., Carroll, J. K., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Williams, G. C. (2007). Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist*, 12 Suppl 1, 52-67.
- National Institutes of Health. (2002). NIH State-of-the-Science Statement on symptom management in cancer: Pain, depression, and fatigue. *NIH Consensus and State-of-the-Science Statements*, 19(4), 1-29.
- Noal, S., Levy, C., Hardouin, A., Rieux, C., Heutte, N., Segura, C., et al. (2011). One-year longitudinal study of fatigue, cognitive functions, and quality of life after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81(3), 795-803.
- Nordin, K., Berglund, G., Glimelius, B., & Sjoden, P. O. (2001). Predicting anxiety and depression among cancer patients: A clinical model. *European Journal of Cancer*, 37(3), 376-384.
- Nordin, K., Rissanen, R., Ahlgren, J., Burell, G., Fjallskog, M. L., Borjesson, S., et al. (2012). Design of the study: How can health care help female breast cancer patients reduce their stress symptoms? A randomized intervention study with stepped-care. *BMC Cancer*, 12, 167.
- O'Donnell, J. F. (2004). Insomnia in cancer patients. *Clinical Cornerstone*, 6 Suppl 1D, S6-14.
- Oh, H. S., & Seo, W. S. (2012). Systematic review and meta-analysis of the correlates of cancer-related fatigue. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 8(4), 191-201.
- Okuyama, T., Wang, X. S., Akechi, T., Mendoza, T. R., Hosaka, T., Cleeland, C. S., et al. (2003). Japanese version of the MD Anderson Symptom Inventory: A validation study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 26(6), 1093-1104. doi: S0885392403004196 [pii]
- Olson, K. (2007). A new way of thinking about fatigue: A reconceptualization. *Oncology Nursing Forum*, 34(1), 93-99. doi: 3067X6J413582084 [pii] 10.1188/07.ONF.93-99

- Osborn, R. L., Demoncada, A. C., & Feuerstein, M. (2006). Psychosocial interventions for depression, anxiety, and quality of life in cancer survivors: Meta-analyses. *International Journal of Psychiatry in Medicine, 36*(1), 13-34.
- Palesh, O. G., Peppone, L., Innominato, P. F., Janelins, M. C., Jeong, M., Sprod, L., et al. (2012). Prevalence, putative mechanisms, and current management of sleep problems during chemotherapy for cancer. *Nature and Science of Sleep, 4*, 1-12.
- Palesh, O. G., Roscoe, J. A., Mustian, K. M., Roth, T., Savard, J., Ancoli-Israel, S., et al. (2010). Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *Journal of Clinical Oncology, 28*(2), 292-298. doi: JCO.2009.22.5011 [pii] 10.1200/JCO.2009.22.5011
- Pemmaraju, N., Munsell, M. F., Hortobagyi, G. N., & Giordano, S. H. (2012). Retrospective review of male breast cancer patients: Analysis of tamoxifen-related side-effects. *Annals of Oncology, 23*(6), 1471-1474.
- Pirl, W. F. (2004). Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs., 32*, 32-39. doi: 10.1093/jncimonographs/lgh026 2004/32/32 [pii]
- Portenoy, R. K. (2011). Treatment of cancer pain. *Lancet, 377*(9784), 2236-2247.
- Portenoy, R. K., Thaler, H. T., Kornblith, A. B., Lepore, J. M., Friedlander-Klar, H., Kiyasu, E., et al. (1994). The Memorial Symptom Assessment Scale: An instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *European Journal of Cancer, 30A*(9), 1326-1336.
- Porter, L. S., & Keefe, F. J. (2011). Psychosocial issues in cancer pain. *Current Pain and Headache Reports, 15*(4), 263-270.
- Potter, J., & Higginson, I. J. (2004). Pain experienced by lung cancer patients: A review of prevalence, causes and pathophysiology. *Lung Cancer, 43*(3), 247-257.
- Price, M. A., Zachariae, R., Butow, P. N., deFazio, A., Chauhan, D., Espie, C. A., et al. (2009). Prevalence and predictors of insomnia in women with invasive ovarian cancer: Anxiety a major factor. *European Journal of Cancer, 45*(18), 3262-3270.
- Programme québécois de lutte contre le cancer. (2011). *Évaluation du fonctionnement interdisciplinaire de huit équipes de lutte contre le cancer: Principaux constats*. Gouvernement du Québec. Québec.
- Prue, G., Allen, J., Gracey, J., Rankin, J., & Cramp, F. (2010). Fatigue in gynecological cancer patients during and after anticancer treatment. *Journal of Pain and Symptom Management, 39*(2), 197-210.
- Prue, G., Rankin, J., Allen, J., Gracey, J., & Cramp, F. (2006). Cancer-related fatigue: A critical appraisal. *European Journal of Cancer, 42*(7), 846-863.
- Pud, D., Ben Ami, S., Cooper, B. A., Aouizerat, B. E., Cohen, D., Radiano, R., et al. (2008). The symptom experience of oncology outpatients has a different impact on quality-of-life outcomes. *Journal of Pain and Symptom Management, 35*(2), 162-170.
- Reich, M., Lesur, A., & Perdrizet-Chevallier, C. (2008). Depression, quality of life and breast cancer: A review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment, 110*(1), 9-17.
- Reuter, K., & Harter, M. (2004). The concepts of fatigue and depression in cancer. *European Journal of Cancer Care, 13*(2), 127-134. doi: 10.1111/j.1365-2354.2003.00464.x ECC464 [pii]

- Ritterband, L. M., Bailey, E. T., Thorndike, F. P., Lord, H. R., Farrell-Carnahan, L., & Baum, L. D. (2012). Initial evaluation of an Internet intervention to improve the sleep of cancer survivors with insomnia. *Psycho-oncology*, *21*(7), 695-705.
- Roesch, S. C., Adams, L., Hines, A., Palmores, A., Vyas, P., Tran, C., et al. (2005). Coping with prostate cancer: A meta-analytic review. *Journal of Behavioral Medicine*, *28*(3), 281-293.
- Roscoe, J. A., Kaufman, M. E., Matteson-Rusby, S. E., Palesh, O. G., Ryan, J. L., Kohli, S., et al. (2007). Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist*, *12* Suppl 1, 35-42. doi: 12/suppl_1/35 [pii] 10.1634/theoncologist.12-S1-35
- Roth, A. J., Kornblith, A. B., Batel-Copel, L., Peabody, E., Scher, H. I., & Holland, J. C. (1998). Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: A pilot study. *Cancer*, *82*(10), 1904-1908.
- Roth, P. L. (1994). Missing data: A conceptual review for applied psychologists. *Personnel Psychology*, *47*(3), 537-560.
- Rowland, J. H., & Baker, F. (2005). Introduction: Resilience of cancer survivors across the lifespan. *Cancer*, *104*(11 Suppl), 2543-2548.
- Sadovsky, R., Basson, R., Krychman, M., Morales, A. M., Schover, L., Wang, R., et al. (2010). Cancer and sexual problems. *Journal of Sexual Medicine*, *7*(1 Pt 2), 349-373.
- SAS Institute. (2004). *SAS/STAT 9.1 User's Guide*. Cary, NC: SAS Institute.
- Savard, J. (2010). *Faire face au cancer avec la pensée réaliste*. Montréal: Flammarion Québec.
- Savard, J., Ivers, H., Villa, J., Caplette-Gingras, A., & Morin, C. M. (2011). Natural course of insomnia comorbid with cancer: An 18-month longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, *29*(26), 3580-3586.
- Savard, J., Laberge, B., Gauthier, J. G., Ivers, H., & Bergeron, M. G. (1998). Evaluating anxiety and depression in HIV-infected patients. *Journal of Personality Assessment*, *71*(3), 349-367.
- Savard, J., Liu, L., Natarajan, L., Rissling, M. B., Neikrug, A. B., He, F., et al. (2009). Breast cancer patients have progressively impaired sleep-wake activity rhythms during chemotherapy. *Sleep*, *32*(9), 1155-1160.
- Savard, J., & Morin, C. M. (2001). Insomnia in the context of cancer: A review of a neglected problem. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(3), 895-908.
- Savard, J., Simard, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2005). Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part I: Sleep and psychological effects. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(25), 6083-6096.
- Savard, J., Villa, J., Ivers, H., Simard, S., & Morin, C. M. (2009). Prevalence, natural course, and risk factors of insomnia comorbid with cancer over a 2-month period. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(31), 5233-5239. doi: JCO.2008.21.6333 [pii] 10.1200/JCO.2008.21.6333
- Savard, M. H., Savard, J., Quesnel, C., & Ivers, H. (2009). The influence of breast cancer treatment on the occurrence of hot flashes. *Journal of Pain and Symptom Management*, *37*(4), 687-697.
- Savard, M. H., Savard, J., Simard, S., & Ivers, H. (2005). Empirical validation of the Insomnia Severity Index in cancer patients. *Psycho-oncology*, *14*(6), 429-441.

- Savard, M. H., Savard, J., Trudel-Fitzgerald, C., Ivers, H., & Quesnel, C. (2011). Changes in self-reported hot flashes and their association with concurrent changes in insomnia symptoms among women with breast cancer. *Menopause, 18*(9), 985-993.
- Schieveld, J. N. (2009). On grief and despair versus resilience and personal growth in critical illness. *Intensive Care Medicine, 35*(5), 779-780.
- Schmidt, M. E., Chang-Claude, J., Vrieling, A., Heinz, J., Flesch-Janys, D., & Steindorf, K. (2012). Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: Temporal courses and long-term pattern. *Journal of Cancer Survivor, 6*(1), 11-19.
- Schou, I., Ekeberg, O., Ruland, C. M., Sandvik, L., & Karesen, R. (2004). Pessimism as a predictor of emotional morbidity one year following breast cancer surgery. *Psycho-oncology, 13*(5), 309-320.
- Schwartz, A. L., Nail, L. M., Chen, S., Meek, P., Barsevick, A. M., King, M. E., et al. (2000). Fatigue patterns observed in patients receiving chemotherapy and radiotherapy. *Cancer Investigation, 18*(1), 11-19.
- Servaes, P., Gielissen, M. F., Verhagen, S., & Bleijenberg, G. (2007). The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: A longitudinal study. *Psycho-oncology, 16*(9), 787-795.
- Servaes, P., Verhagen, C., & Bleijenberg, G. (2002). Fatigue in cancer patients during and after treatment: Prevalence, correlates and interventions. *European Journal of Cancer, 38*(1), 27-43.
- Sharma, A., Sharp, D. M., Walker, L. G., & Monson, J. R. (2007). Predictors of early postoperative quality of life after elective resection for colorectal cancer. *Annals of Surgical Oncology, 14*(12), 3435-3442.
- Skerman, H. M., Yates, P. M., & Battistutta, D. (2009). Multivariate methods to identify cancer-related symptom clusters. *Research in Nursing & Health, 32*(3), 345-360.
- Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research, 39*(3), 315-325.
- Smets, E. M., Visser, M. R., Willems-Groot, A. F., Garssen, B., Oldenburger, F., van Tienhoven, G., et al. (1998). Fatigue and radiotherapy: (A) experience in patients undergoing treatment. *British Journal of Cancer, 78*(7), 899-906.
- Smets, E. M., Visser, M. R., Willems-Groot, A. F., Garssen, B., Schuster-Uitterhoeve, A. L., & de Haes, J. C. (1998). Fatigue and radiotherapy: (B) experience in patients 9 months following treatment. *British Journal of Cancer, 78*(7), 907-912.
- Smith, S., & Trinder, J. (2001). Detecting insomnia: Comparison of four self-report measures of sleep in a young adult population. *Journal of Sleep Research, 10*(3), 229-235. doi: 262 [pii]
- Stein, K. D., Jacobsen, P. B., Blanchard, C. M., & Thors, C. (2004). Further validation of the Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form. *Journal of Pain and Symptom Management, 27*(1), 14-23.
- Stone, P., Richards, M., A'Hern, R., & Hardy, J. (2001). Fatigue in patients with cancers of the breast or prostate undergoing radical radiotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management, 22*(6), 1007-1015.
- Stone, P. C., & Minton, O. (2008). Cancer-related fatigue. *European Journal of Cancer, 44*(8), 1097-1104.
- Tabachnik, B., & Fidell, L. (2006). *Using multivariate statistics* (5 ed.). Boston, MA: Allyn & Bacon.

- Theobald, D. E. (2004). Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients. *Clinical Cornerstone*, 6 Suppl 1D, S15-21.
- Thomas, B. C., & Bultz, B. D. (2008). The future in psychosocial oncology: Screening for emotional distress--the sixth vital sign. *Future Oncology*, 4(6), 779-784.
- Thomas, K. S., Bower, J., Hoyt, M. A., & Sepah, S. (2010). Disrupted sleep in breast and prostate cancer patients undergoing radiation therapy: The role of coping processes. *Psycho-oncology*, 19(7), 767-776.
- Thompson, B. (2000). Ten commandments of structural equation modeling. In L. G. Grimm & P. R. Yarnold (Eds.), *Reading and understanding more multivariate statistics* (1st ed., pp. 261-284). Washington (DC): American Psychological Association.
- Trudel-Fitzgerald, C., Savard, J., & Ivers, H. (2012, April). *Trajectories of cancer-related symptoms vary as a function of their baseline severity*. Poster presented at the Annual Conference of the Canadian Association of Psychosocial Oncology, Vancouver, Canada.
- Trudel-Fitzgerald, C., Savard, J., & Ivers, H. (2013). Evolution of cancer-related symptoms over an 18-month period. *Journal of Pain and Symptom Management*, 45(6), 1008-1018.
- Ullman, J. B. (2006). Structural equation modeling. In B. Tabachnik & L. Fidell (Eds.), *Using multivariate statistics* (5th ed., pp. 676-780). Boston (MA): Allyn & Bacon.
- Vahdaninia, M., Omidvari, S., & Montazeri, A. (2010). What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 45(3), 355-361. doi: 10.1007/s00127-009-0068-7
- van den Beuken-van Everdingen, M. H., de Rijke, J. M., Kessels, A. G., Schouten, H. C., van Kleef, M., & Patijn, J. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology*, 18(9), 1437-1449. doi: mdm056 [pii] 10.1093/annonc/mdm056
- Van Onselen, C., Cooper, B. A., Lee, K., Dunn, L., Aouizerat, B. E., West, C., et al. (2012). Identification of distinct subgroups of breast cancer patients based on self-reported changes in sleep disturbance. *Supportive Care in Cancer*, 20(10), 2611-2619.
- Van Onselen, C., Paul, S. M., Lee, K., Dunn, L., Aouizerat, B. E., West, C., et al. (2012). Trajectories of sleep disturbance and daytime sleepiness in women before and after surgery for breast cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*.
- Vena, C., Parker, K., Cunningham, M., Clark, J., & McMillan, S. (2004). Sleep-wake disturbances in people with cancer part I: An overview of sleep, sleep regulation, and effects of disease and treatment. *Oncology Nursing Forum*, 31(4), 735-746. doi: 10.1188/04.ONF.735-746
- Visser, M. R., & Smets, E. M. (1998). Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: How are they related? *Supportive Care in Cancer*, 6(2), 101-108.
- Wagner, L. I., & Cella, D. (2004). Fatigue and cancer: Causes, prevalence and treatment approaches. *British Journal of Cancer*, 91(5), 822-828.
- Wang, H. L., Kroenke, K., Wu, J., Tu, W., Theobald, D., & Rawl, S. M. (2012). Predictors of cancer-related pain improvement over time. *Psychosomatic Medicine*, 74(6), 642-647.

- Wang, X. S., Laudico, A. V., Guo, H., Mendoza, T. R., Matsuda, M. L., Yosuido, V. D., et al. (2006). Filipino version of the M. D. Anderson Symptom Inventory: Validation and multisymptom measurement in cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management, 31*(6), 542-552.
- Wang, X. S., Wang, Y., Guo, H., Mendoza, T. R., Hao, X. S., & Cleeland, C. S. (2004). Chinese version of the M. D. Anderson Symptom Inventory: Validation and application of symptom measurement in cancer patients. *Cancer, 101*(8), 1890-1901.
- Whitehouse, M., & Slevin, M. (1996). *Cancer: The facts* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Xiao, C. (2010). The state of science in the study of cancer symptom clusters. *European Journal of Oncology Nursing, 14*(5), 417-434.
- Yan, H., & Sellick, K. (2004). Symptoms, psychological distress, social support, and quality of life of Chinese patients newly diagnosed with gastrointestinal cancer. *Cancer Nursing, 27*(5), 389-399.
- Yue, H. J., & Dimsdale, J. E. (2010). Management of specific symptoms: Sleep and cancer. In J. C. Holland, W. Breitbart, P. B. Jacobsen, M. S. Lederberg, M. J. Loscalzo & R. McCorkle (Eds.), *Psycho-oncology* (pp. 258-269). New York: Oxford University Press.
- Zabora, J., BrintzenhofeSzoc, K., Curbow, B., Hooker, C., & Piantadosi, S. (2001). The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psycho-oncology, 10*(1), 19-28.
- Zaza, C., & Baine, N. (2002). Cancer pain and psychosocial factors: A critical review of the literature. *Journal of Pain and Symptom Management, 24*(5), 526-542.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 67*(6), 361-370.

ANNEXES

Annexe A : Approches conceptuelles des clusters de symptômes

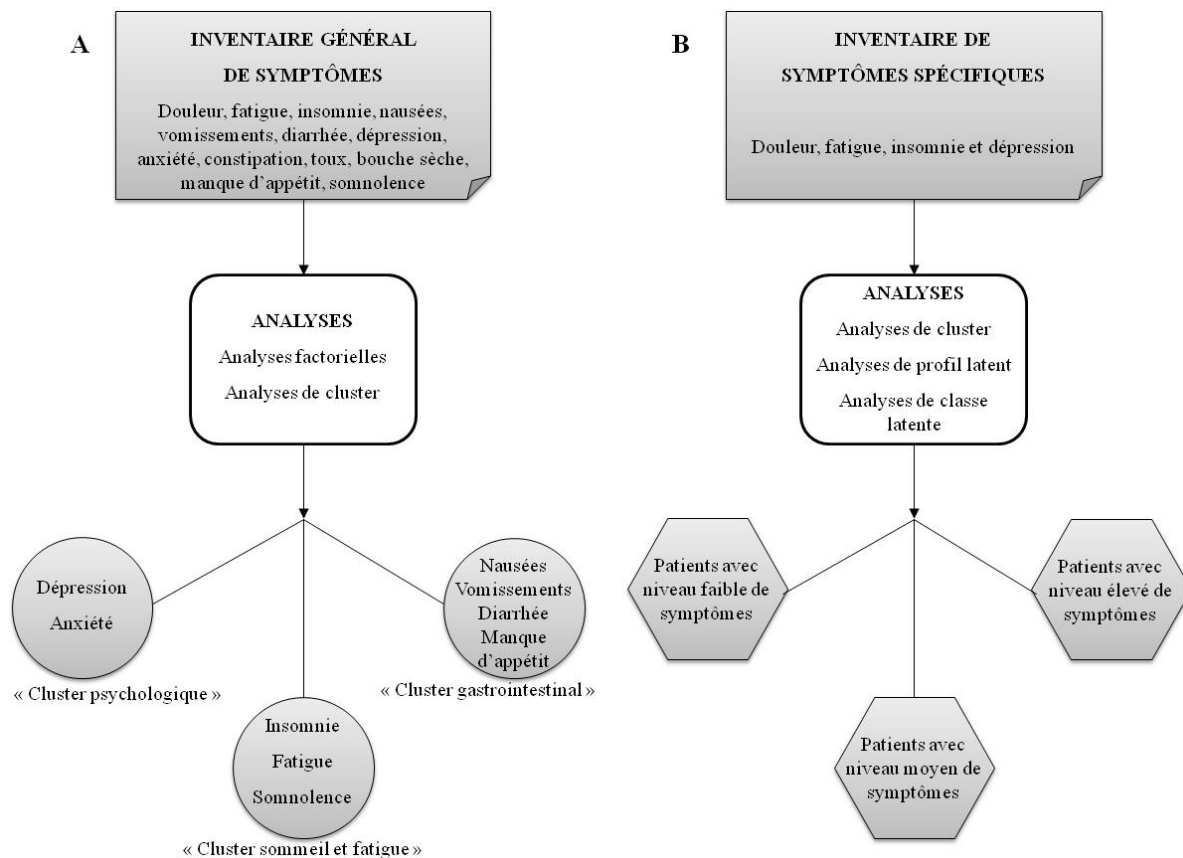


Figure 1. Approches conceptuelles des clusters de symptômes en recherche.

A) Illustre un exemple d'identification de cluster *de novo*. B) Illustre un exemple d'identification de sous-groupes de patients en fonction du niveau de symptômes vécus pour un cluster spécifique. Adapté et traduit de Miaskowski, Aouizerat, Dodd, & Cooper, 2007.

Annexe B : Approbations éthiques de L'Hôtel-Dieu de Québec
(première et dernière approbations)



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE QUÉBEC
L'Hôtel-Dieu de Québec

Le 25 juin 2003

Docteure Josée Savard Ph.D
Centre de recherche
L'HDQ du CHUQ

OBJET : Projet 5.3.03.06

Évolution longitudinale de la qualité du sommeil dans le contexte du cancer
(Étude 1)

Docteure,

La présente est en réponse à votre envoi du 20 juin 2003 concernant le projet en titre.

Suite à la réunion (*full board*) du Comité d'éthique de la recherche clinique de L'HDQ tenue le 17 juin 2003, le Comité accepte le feuillet d'information et le formulaire de consentement, corrigés selon les recommandations du Comité et datés du 20 juin 2003.

Je vous prie d'agréer, Docteure, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Le président du Comité d'éthique de la
recherche clinique de L'HDQ,



Le 23 avril 2008

Docteure Josée Savard
Psyco-oncologue
L'HDQ du CHUQ

OBJET : Projet 5.3.03.06

Évolution longitudinale de la qualité du sommeil dans le contexte du cancer
(Étude 1)

Docteure,

La présente est en réponse à votre envoi du 12 mars 2008.

Suite à la réunion plénière (*full board*) du Comité d'éthique de la recherche clinique de L'HDQ tenue le 22 avril 2008, le Comité accepte de renouveler le projet en titre pour une période de un an, et ce, de mars 2008 au mois de mars 2009.

Je vous prie d'agréer, Docteure, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Le président du Comité d'éthique
de la recherche clinique de L'HDQ,

Annexe C : Approbations éthiques de l'Hôpital du St-Sacrement
(première et dernière approbations)



Centre hospitalier
affilié universitaire
de Québec

Hôpital du Saint-Sacrement

224^e RÉUNION
DU COMITÉ D'ÉTHIQUE
DE LA RECHERCHE

DATE: le 15 juin 2004

PROJET NO: DR-002-1092

APPROBATION D'UN PROJET DE RECHERCHE

Centres hospitaliers de soins
généraux, spécialisés
et ultrasécialisés

Hôpital du Saint-Sacrement
1050, chemin Sainte-Foy
Québec G1S 4L8
(418) 682-7511

Hôpital de l'Enfant-Jésus
1401, 18^e Rue
Québec G1J 1Z4
(418) 649-0252

Chercheurs : Drs Josée Savard, Jocelyne Chiquette, Louise Provencher, Charles M. Morin, Chantal Mérette et M. Sébastien Simard DR-002-1092

Projet : Évolution longitudinale de la qualité du sommeil et prévention de la chronicisation des difficultés de sommeil dans le contexte du cancer. (Étude 1).

Après avoir examiné les informations qui lui ont été soumises, le sous-comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Saint-Sacrement du CHA a approuvé le projet de recherche (formulaire de consentement selon la résolution 2004HSS-224-12) ci-haut mentionné pour l'ensemble du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec. Cette étude est approuvée jusqu'au **30 juin 2005**. Il est à noter que la Dre Hélène Otis n'a pas participé à la décision du comité pour cette approbation.

Le sous-comité d'éthique de la recherche devra être informé et devra réévaluer ce projet advenant toute modification ou l'obtention de toute nouvelle information qui surviendrait à une date ultérieure à celle de la présente approbation et qui comporterait des changements dans le choix des sujets, dans la manière d'obtenir leur consentement ou dans les risques encourus. De plus, toute complication imprévue et sérieuse concernant un sujet inscrit à la présente étude devra être immédiatement rapportée par écrit au Président du Comité d'éthique peu importe si cet événement est survenu dans notre milieu ou ailleurs dans un autre centre participant. Le chercheur devra y joindre son évaluation personnelle de la situation en précisant si, selon lui, cet événement est relié à l'étude, s'il s'agit d'un risque jusque-là inconnu, si les patients déjà inscrits devraient être informés et si une modification du formulaire de consentement est nécessaire pour les nouveaux sujets.

Le formulaire de consentement portant la signature originale de chacun des sujets de recherche doit être conservé dans les dossiers du chercheur et une copie remise au participant.

La composition du Comité d'éthique de la recherche est conforme aux exigences définies à ce sujet dans le Règlement sur les aliments et drogues (Division 5) et le Comité assume son rôle en conformité avec les *Bonnes pratiques cliniques*.



Centre hospitalier
affilié universitaire
de Québec

Hôpital du Saint-Sacrement

RÉAPPROBATION ANNUELLE D'UN PROJET DE RECHERCHE

Chercheurs : Drs Josée Savard, Jocelyne Chiquette, Louise Provencher, Charles M. Morin, Chantal Mérette et M. Sébastien Simard
DR-002-1092

Projet : Évolution longitudinale de la qualité du sommeil et prévention de la chronicisation des difficultés de sommeil dans le contexte du cancer. (Étude 1).

Centres hospitaliers de soins
généraux, spécialisés
et ultraspecialisés

Hôpital du Saint-Sacrement
1050, chemin Sainte-Foy
Québec G1S 4L8
(418) 682-7511

Hôpital de l'Enfant-Jésus
1401, 18^e Rue
Québec G1J 1Z4
(418) 649-0252

Comité d'éthique de la recherche

Expertise scientifique biomédicale

Chantal Gagnon, B.Pharm. M.Sc.
Suzanne Lachance, B.Sc.inf
Anne F. Leblond B.Pharm. M.Sc.
Véronique Moulin, PhD
Hélène Otis, MD
René-Michel Tremblay, MD
René Verreault, MD

Expertise juridique

Élise Lavoie-Talbot M.Sc.

Expertise en éthique

Martin Achard
François Poulot, MD

Représentation de la collectivité

Laurent Boucher
Sonia Waite

Après avoir examiné les informations qui lui ont été soumises, le sous-comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital Saint-Sacrement a réapprouvé pour un an le projet de recherche ci-haut mentionné.

En guise de rappel, le sous-comité d'éthique de la recherche doit être informé advenant toute modification, ou l'obtention de toute nouvelle information, qui surviendraient à une date ultérieure à celle de la présente approbation et qui comporteraient des changements dans le choix des sujets, dans la manière d'obtenir leur consentement ou dans les risques encourus. Le CÉR doit réévaluer et donner son approbation avant l'entrée en vigueur de ces changements. De plus, le sous-comité doit être informé dans les 48 heures ouvrables de tout événement indésirable grave ayant un lien possible avec la médication à l'étude, survenu dans le cadre d'un projet de recherche approuvé par le sous-comité et impliquant des participants recrutés dans notre centre. Le chercheur doit y joindre son évaluation personnelle de la situation, en précisant s'il s'agit, selon lui, d'un événement relié à l'étude et/ou d'un risque jusque-là inconnu. Il devra également préciser si les patients déjà inscrits doivent en être informés et si une modification au formulaire de consentement est nécessaire pour les nouveaux sujets. Finalement, le sous-comité doit être informé de la fin du recrutement pour le projet de recherche ci-haut mentionné.

Une copie du formulaire de consentement portant le sceau d'approbation du sous-comité doit obligatoirement être utilisée lors du recrutement des participants. Le formulaire de consentement portant la signature originale de chacun des sujets de recherche doit être conservé dans les dossiers du chercheur et une copie remise au participant.

La composition du sous-comité d'éthique de la recherche est conforme aux exigences définies à ce sujet dans le Règlement sur les aliments et drogues (Division 5) et le sous-comité assume son rôle en conformité avec les *Bonnes pratiques cliniques*.

Ce projet de recherche a été réapprouvé jusqu'au 30 juin 2009 lors de la 265^e réunion régulière tenue le 17 juin 2008 en présence de la majorité des membres du sous-comité d'éthique de la recherche.

Annexe D : Devis de l'étude

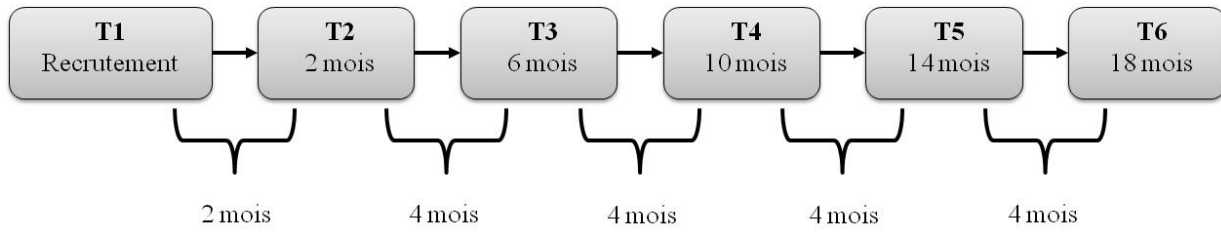


Figure 2. Devis prospectif et longitudinal de l'étude en six temps de mesure.

Annexe E : Formulaire de consentement pour L'Hôtel-Dieu de Québec



CENTRE DE RECHERCHE
Pavillon L'Hôtel-Dieu
Centre hospitalier universitaire de Québec

Formulaire de consentement

Titre de l'étude: ÉVOLUTION LONGITUDINALE DE LA QUALITÉ DU SOMMEIL DANS LE CONTEXTE DU CANCER

Chercheuse principale : Josée Savard, Ph.D.

Co-chercheur(e)s : Charles Morin, Ph.D., Chantal Mérette, Ph.D., & Sébastien Simard, M.Ps.

Numéro de l'étude : 5.3.03.06

INTRODUCTION : Cette recherche a pour but d'évaluer de manière longitudinale la qualité du sommeil des personnes qui subiront prochainement une chirurgie pour un cancer. Cette étude est menée sous la direction du Dre Josée Savard, professeure agrégée à l'École de psychologie de l'Université Laval, chercheuse en psycho-oncologie au Centre de recherche en cancérologie du CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec et psychologue clinicienne.

SÉLECTION DES PARTICIPANT(E)S : Il vous est offert de participer à cette étude parce que vous subirez prochainement une chirurgie ou avez subi une chirurgie pour un cancer à L'Hôtel-Dieu de Québec (HDQ). Environ 2000 personnes comme vous seront sollicitées pour participer à cette étude.

PROCÉDURE DE L'ÉTUDE : Votre participation consiste à répondre à un bref questionnaire (10 min) portant sur la qualité de votre sommeil actuel si ce n'est déjà fait. Nous souhaitons que vous complétiez ce questionnaire dès maintenant avec l'aide de l'assistant(e) de recherche. Par la suite, nous vous remettrons une batterie de questionnaires (45 min) mesurant, entre autres, votre humeur, la présence de symptômes physiques et votre niveau de fatigue. Vous devrez les compléter à la maison et nous les retourner par la poste dans l'enveloppe préalablement adressée et affranchie. Puis, un(e) assistant(e) de recherche vous contactera pour un entretien téléphonique afin de vous poser des questions sur votre santé, votre sommeil, et vos antécédents personnels et familiaux (25 min). Deux mois plus tard, nous vous demanderons de remplir à nouveau cette batterie de questionnaires. Les documents vous parviendront par la poste et vous devrez nous les retourner de la même façon. Par la suite, vous recevrez un appel téléphonique d'un(e) assistant(e) de recherche qui vous posera des questions sur votre sommeil et votre santé (25 min). Cette même procédure sera répétée tous les quatre mois, sur une période de 18 mois et pour un total de 6 évaluations. Il est à noter que le contenu de toutes les entrevues téléphoniques sera enregistré. Enfin, si vous remplissez les critères d'admission et si vous acceptez, nous vous inviterons à participer à une autre étude portant sur le sommeil. À tout moment, si vous le souhaitez, nous pourrions vous référer à des ressources appropriées.

DOSSIER MÉDICAL : Si vous acceptez, nous consulterons votre dossier médical afin d'obtenir des informations concernant, par exemple, le type et le stade du cancer, et les traitements reçus.

INCONVÉNIENT : Le fait de répondre à divers questionnaires et à des entrevues téléphoniques peut entraîner un sentiment de fatigue passager. Toutefois, l'étude ne comporte aucun risque majeur pour vous.

Initiales _____

COÛT ET AVANTAGES : Il n'y a aucun coût associé à votre participation à l'étude. Une compensation monétaire vous sera offerte afin de compenser le temps que vous accordez à cette étude. Ainsi, vous recevrez 20\$ par la poste pour chaque évaluation complétée, pour un total maximum de 120\$ (20\$ x 6 évaluations). Enfin, les informations tirées de vos questionnaires et des entrevues nous aideront à mieux comprendre le développement des difficultés de sommeil des personnes atteintes d'un cancer et, éventuellement, à développer des programmes d'aide.

DROIT DE RETRAIT : Vous êtes libre de participer ou non à cette étude. Si, pour une raison ou une autre, vous désirez vous retirer de l'étude, vous pourrez le faire en toute liberté et sans préjudice. Votre participation ne changera en rien les soins médicaux que vous recevez à L'HDQ. En aucune façon, votre décision de participer ou non à cette étude ne vous fait perdre vos droits, ni ne libère la chercheuse et L'HDQ de leurs responsabilités légales et professionnelles. Enfin, toute question concernant vos droits en tant que participant(e) de recherche peut être adressée au directeur des services professionnels du CHUQ au numéro (418) 691-5521.

CONFIDENTIALITÉ : Toutes les informations recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées de manière à assurer la confidentialité. Votre nom sera remplacé par un code et il n'apparaîtra sur aucun des rapports de recherche. Toutes les informations recueillies sur votre identité seront rangées dans un classeur fermé à clef et ce formulaire de consentement sera conservé à part, de manière à ce qu'on ne puisse associer votre nom au questionnaire. Les enregistrements audio des appels téléphoniques seront gardés dans un classeur verrouillé. Seul(e)s les chercheur(e)s et leurs assistant(e)s de recherche auront accès à ces informations, et les données pouvant vous identifier seront détruites à la fin de la recherche.

COMITÉS D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE : Ce projet de recherche a été approuvé par les Comités d'éthique de la recherche du CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec, du CHA-L'Hôpital du Saint-Sacrement et de l'Université Laval.

RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES : Toute question concernant cette étude pourra être adressée à la coordonnatrice de la recherche, Julie Villa, M.Ps., au numéro (418) 525-4444 poste 20618 ou à la chercheuse principale, Josée Savard, Ph.D., au numéro (418) 525-4444 poste 20622.

Consentement

1. J'accepte librement de participer à cette étude.
2. Je comprends les inconvénients et les avantages associés à ma participation.
3. Je comprends que ma participation est volontaire et que je peux me retirer en tout temps sans préjudice.
4. Je comprends que les données de cette étude seront traitées en toute confidentialité et qu'elles ne seront utilisées qu'à des fins scientifiques.
5. Je comprends que ma décision de participer à cette étude ne libère ni les chercheur(e)s, ni L'HDQ de leurs obligations professionnelles et légales envers moi.
6. J'accepte que les chercheur(e)s de cette étude consultent mon dossier médical.
Vos initiales _____
7. J'accepte, si je suis éligible, que l'on m'offre de participer à une autre étude sur le sommeil.
 OUI NON Vos initiales _____

Annexe F : Formulaire de consentement pour l'Hôpital du St-Sacrement

Formulaire de consentement à la recherche

Titre de l'étude : ÉVOLUTION LONGITUDINALE DE LA QUALITÉ DU SOMMEIL DANS LE CONTEXTE DU CANCER

Chercheure principale : Josée Savard, Ph.D.

Co-chercheur(e)s : Jocelyne Chiquette, M.D., Louise Provencher, M.D., Charles M. Morin, Ph.D., Chantal Mérette, Ph.D., & Sébastien Simard, M.Ps.

Numéro de l'étude : DR-002-1092

INTRODUCTION : Cette recherche a pour but d'évaluer de manière longitudinale la qualité du sommeil des personnes qui subiront prochainement une chirurgie ou qui ont subi récemment une chirurgie pour un cancer. Cette étude est menée sous la direction du Dre Josée Savard, professeure agrégée à l'École de psychologie de l'Université Laval, chercheure en psycho-oncologie au Centre de recherche en cancérologie du CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec et psychologue clinicienne.

SÉLECTION DES PARTICIPANTES : Il vous est offert de participer à cette étude parce que vous subirez prochainement une chirurgie ou avez subi une chirurgie pour un cancer du sein locorégional à L'Hôpital du Saint-Sacrement (HSS). Environ 450 personnes comme vous seront sollicitées pour participer à cette étude.

PROCÉDURE DE L'ÉTUDE : Votre participation consiste à répondre à un bref questionnaire (10 min) portant sur la qualité de votre sommeil actuel. Nous souhaitons que vous complétiez ce questionnaire dès maintenant avec l'aide de l'assistant(e) de recherche. Par la suite, nous vous remettrons une batterie de questionnaires (45 min) mesurant, entre autres, votre humeur, la présence de symptômes physiques et votre niveau de fatigue. Vous devrez les compléter à la maison et nous les retourner par la poste dans l'enveloppe préalablement adressée et affranchie. Puis, un(e) assistant(e) de recherche vous contactera pour un entretien téléphonique afin de vous poser des questions sur votre santé, votre sommeil, et vos antécédents personnels et familiaux (25 min). Deux mois plus tard, nous vous demanderons de remplir à nouveau cette batterie de questionnaires. Les documents vous parviendront par la poste et vous devrez nous les retourner de la même façon. Par la suite, vous recevrez un appel téléphonique d'un(e) assistant(e) de recherche qui vous posera des questions sur votre sommeil et votre santé (25 min). Cette même procédure sera répétée tous les quatre mois, sur une période de 18 mois et pour un total de 6 évaluations. Il est à noter que le contenu de toutes les entrevues téléphoniques sera enregistré. Enfin, si vous remplissez les critères d'admission et si vous acceptez, nous vous inviterons à participer à une autre étude portant sur le sommeil. À tout moment, si vous le souhaitez, nous pourrions vous référer à des ressources appropriées.

DOSSIER MÉDICAL : Si vous acceptez, nous consulterons votre dossier médical afin d'obtenir des informations concernant, par exemple, le type et le stade du cancer, et les traitements reçus.

INCONVÉNIENT : Le fait de répondre à divers questionnaires et à des entrevues téléphoniques peut entraîner un sentiment de fatigue passager. Toutefois, l'étude ne comporte aucun risque majeur pour vous.

Initiales _____

COÛT ET AVANTAGES : Il n'y a aucun coût associé à votre participation à l'étude. Une compensation monétaire vous sera offerte afin de compenser le temps que vous accordez à cette étude. Ainsi, vous recevrez 20\$ par la poste pour chaque évaluation complétée, pour un total maximum de 120\$ (20\$ x 6 évaluations). Enfin, bien qu'aucun bienfait ne soit attendu pour vous personnellement, les informations tirées de vos questionnaires et des entrevues nous aideront à mieux comprendre les facteurs associés au développement des difficultés de sommeil des personnes atteintes d'un cancer et, éventuellement, à développer des programmes d'aide.

DROIT DE RETRAIT : Vous êtes libre de participer ou non à cette étude. Si, pour une raison ou une autre, vous désirez vous retirer de l'étude, vous pourrez le faire en toute liberté et sans préjudice. Votre participation ne changera en rien les soins médicaux que vous recevez à L'HSS. En aucune façon, votre décision de participer ou non à cette étude ne vous fait perdre vos droits, ni ne libère la chercheuse et L'HSS de leurs responsabilités légales et professionnelles. Enfin, toute question concernant vos droits en tant que participante de recherche peut être adressée au Comité d'éthique de la recherche au numéro (418) 682-7838.

CONFIDENTIALITÉ : Toutes les informations recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées de manière à assurer la confidentialité. Votre nom sera remplacé par un code et il n'apparaîtra sur aucun des rapports de recherche. Toutes les informations recueillies sur votre identité seront rangées dans un classeur fermé à clef et ce formulaire de consentement sera conservé à part, de manière à ce qu'on ne puisse associer votre nom au questionnaire. Les enregistrements audio des appels téléphoniques seront gardés dans un classeur verrouillé. Seul(e)s les chercheur(e)s et leurs assistant(e)s de recherche auront accès à ces informations, et les données pouvant vous identifier seront détruites à la fin de la recherche.

COMITÉS D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE : Ce projet de recherche a été approuvé par les Comités d'éthique de la recherche du CHA-L'Hôpital du Saint-Sacrement, du CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec et de l'Université Laval.

RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES : Toute question concernant cette étude pourra être adressée à la coordonnatrice de la recherche, Julie Villa, M.Ps., au numéro (418) 525-4444 poste 20618 ou à la chercheuse principale, Josée Savard, Ph.D., au numéro (418) 525-4444 poste 20622.

Consentement

1. J'accepte librement de participer à cette étude.
2. Je comprends les inconvénients et les avantages associés à ma participation.
3. Je comprends que ma participation est volontaire et que je peux me retirer en tout temps sans préjudice.
4. Je comprends que les données de cette étude seront traitées en toute confidentialité et qu'elles ne seront utilisées qu'à des fins scientifiques.
5. Je comprends que ma décision de participer à cette étude ne libère ni les chercheur(e)s, ni L'HSS de leurs obligations professionnelles et légales envers moi.
6. J'accepte que les chercheur(e)s de cette étude consultent mon dossier médical.
7. Vos initiales _____
8. J'accepte, si je suis éligible, que l'on m'offre de participer à une autre étude portant sur les aspects psychologiques du cancer du sein. OUI NON Vos initiales _____

Mon numéro de téléphone : _____

Moment : _____

Adresse postale:

Mon nom

Ma signature

Date

Nom du témoin

Signature du témoin

Date

Nom de la chercheuse

Signature de la chercheuse

Date

Annexe G : Échelle hospitalière d'anxiété et de dépression
(Savard, Laberge, Gauthier & Bergeron, 1998)

ÉHAD

Pour les questions suivantes, lisez chaque énoncé et encerclez le chiffre qui correspond le mieux à la manière dont vous vous êtes senti(e) au cours de la dernière semaine.

1. Je me sens tendu(e) :

0- La plupart du temps

2- De temps en temps

1- Très souvent

3- Jamais

2. Je prends encore plaisir aux choses que j'aimais avant :

0- Tout à fait autant

2- Un peu seulement

1- Pas tout à fait autant

3- Presque pas du tout

3. J'éprouve une sorte de sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait arriver :

0- Oui, très nettement et c'est plutôt grave

2- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas

1- Oui, mais ce n'est pas trop grave

3- Pas du tout

4. Je peux rire et voir le côté amusant des choses :

0- Autant que par le passé

2- Vraiment moins qu'avant

1- Pas tout à fait autant maintenant

3- Plus du tout

5. Des inquiétudes me passent par la tête :

0- Très souvent

2- De temps en temps mais pas trop souvent

1- Assez souvent

3- Seulement à l'occasion

6. Je me sens de bonne humeur :

0- Jamais

2- Parfois

1- Pas souvent

3- La plupart du temps

7. Je peux m'asseoir tranquille et me sentir détendu(e) :

0- Oui, tout à fait

2- Pas souvent

1- Habituellement

3- Jamais

8. J'ai l'impression d'être au ralenti :

0- Presque toujours

2- Parfois

1- Très souvent

3- Pas du tout

9. J'éprouve une sorte de sensation de peur comme si j'avais des « papillons » dans l'estomac :

0- Jamais

2- Assez souvent

1- Parfois

3- Très souvent

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence :

0- Je ne m'y intéresse plus du tout

2- Il se peut que je n'y fasse pas autant attention

1- Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais

3- J'y prête autant d'attention que par le passé

11. J'ai la bougeotte comme si je ne pouvais pas tenir en place :

0- Oui, beaucoup

2- Pas beaucoup

1- Assez

3- Jamais

12. J'envisage les choses à venir avec plaisir :

0- Autant qu'avant

2- Bien moins qu'avant

1- Plutôt moins qu'avant

3- Presque jamais

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique :

0- Vraiment très souvent

2- Pas très souvent

1- Assez souvent

3- Jamais

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une émission de radio ou de télévision :

0- Souvent

2- Peu souvent

1- Parfois

3- Très rarement

Annexe H : *Index de sévérité de l'insomnie*
(Blais, Gendron, Mimeault & Morin, 1997)

ISI

Pour les questions suivantes, encerclez le chiffre qui correspond le mieux à l'évaluation de votre sommeil des **deux dernières semaines**. Répondez selon l'échelle suivante :

0	1	2	3	4
Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Extrêmement

1. À quel point avez-vous eu des difficultés à vous endormir?..... 0 1 2 3 4
2. À quel point avez-vous eu des éveils fréquents et/ou prolongés pendant la nuit?..... 0 1 2 3 4
3. À quel point avez-vous eu des réveils trop tôt le matin?..... 0 1 2 3 4
4. À quel point avez-vous été **insatis fait(e)** de votre sommeil?..... 0 1 2 3 4
5. À quel point vos difficultés de sommeil ont-elles perturbé votre fonctionnement quotidien (ex : fatigue, concentration, mémoire, humeur)?..... 0 1 2 3 4
6. À quel point vos difficultés de sommeil ont-elles été apparentes pour les autres (en termes de détérioration de votre qualité de vie)?. 0 1 2 3 4
7. À quel point avez-vous été inquiet(ète) ou préoccupé(e) à propos de vos difficultés de sommeil? 0 1 2 3 4

Annexe I : *Inventaire multidimensionnel de la fatigue*
(Fillion, Gélinas, Simard, Savard & Gagnon, 2003)

IMF

Au moyen des énoncés suivants, nous aimerions comprendre comment vous vous sentiez récemment. En encerclant le chiffre approprié, répondez selon l'échelle suivante :

0	1	2	3	4
Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément

- | | | | | | | |
|-----|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Je me sens en forme | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. | J'ai envie de faire plein de choses agréables | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. | Je me sens fatigué(e) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. | Je crois que j'en fais beaucoup dans une journée | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. | Je suis capable de me concentrer sur ce que j'entreprends | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. | J'ai une bonne résistance physique | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. | Je suis stressé(e) à l'idée d'avoir quelque chose à faire | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. | J'arrive facilement à me concentrer | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. | Je me sens reposé(e) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. | Physiquement, je me sens en mauvaise condition | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. | J'ai beaucoup de projets | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. | Je me fatigue facilement | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. | Je ne parviens pas à terminer les choses | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. | J'ai envie de ne rien faire | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. | Physiquement, je me sens en excellente forme | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Annexe J : Questionnaire des symptômes physiques

QSP

	À quelle fréquence?					À quel point vous a-t-il inquiété(e) ou perturbé(e)?				
	Non ressenti	Rarement	Parfois	Quelques fois	Souvent	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Extrêmement
1. Maux de tête	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
2. Toux	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
3. Difficultés à respirer	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
4. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
5. Picotements ou engourdissements des mains et des pieds	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
6. Étourdissements ou vertiges	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
7. Nausées	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
8. Ballonnements	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
9. Gaz (rots ou flatulences).....	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
10. Problèmes de digestion	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
11. Vomissements	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
12. Diarrhée	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
13. Constipation.....	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
14. Pertes involontaires de selles.....	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
15. Besoin d'uriner fréquemment	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
16. Uriner involontairement	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
17. Sueurs pendant la nuit	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
18. Douleur.....	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4
19. Bouche sèche.....	<input type="checkbox"/>	1	2	3	4	0	1	2	3	4

Si vous ressentez de la douleur (question 18), précisez la ou les régions : _____

Annexe K : Questionnaire sur la qualité de vie de l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer*
(Aaronson et al., 1993)

EORTC QLQ-C30

Répondez à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

1	2	3	4
Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup

ACTUELLEMENT :

- | | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Avez-vous du mal à faire une <u>longue</u> promenade? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Avez-vous du mal à faire un <u>petit</u> tour dehors? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Êtes-vous obligé(e) 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, vous laver ou aller aux toilettes? | 1 | 2 | 3 | 4 |

AU COURS DE LA SEMAINE PASSÉE :

- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| 6. Avez-vous été limité(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Avez-vous été limité(e) dans vos activités de loisirs? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Avez-vous eu le souffle court? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Avez-vous ressenti de la douleur? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Avez-vous eu besoin de repos? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Avez-vous eu des troubles du sommeil? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Vous êtes-vous senti(e) faible? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Avez-vous manqué d'appétit? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur)? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Avez-vous vomi? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Avez-vous été constipé(e)? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Avez-vous eu de la diarrhée? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Étiez-vous fatigué(e)? | 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, comme pour lire le journal ou regarder la télévision? | 1 | 2 | 3 | 4 |

AU COURS DE LA SEMAINE PASSÉE :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e)?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e)?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils nui dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils nui dans vos activités <u>sociales</u> ?	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 L : *Questionnaire sociodémographique et médical*

QSM

Les prochaines questions portent sur des informations sociodémographiques et médicales.

1. Quel est votre état civil?

- Marié(e)/Union libre
- Séparé(e)/Divorcé(e)
- Célibataire
- Veuf/Veuve

2. Quelle est votre dernière année de scolarité complétée?

- Primaire
- Secondaire
- Collégial
- Universitaire
- Autre : _____

3. Quelle est votre occupation actuelle?

- Travail à temps complet
- Travail à temps partiel
- Travail familial non rémunéré
- Congé de maladie
- Sans travail/recherche d'emploi
- Études
- Retraite
- Autre : _____

4. Quel est votre revenu **familial** annuel?

- 20 000\$ et moins
- Entre 20 001\$ et 40 000\$
- Entre 40 001\$ et 60 000\$
- Entre 60 001\$ et 80 000\$
- 80 001\$ et plus
- Ne sais pas/refuse de répondre

5. Combien d'enfants, de frères et de sœurs biologiques avez-vous?

Enfant(s) : _____ garçon(s) _____ fille(s)
Fratrie : _____ frère(s) _____ sœur(s)

6. Avez-vous des enfants de moins de 10 ans qui fréquentent la garderie ou l'école?

- Non
- Oui

7. Combien de personnes demeurent avec vous actuellement? _____ personne(s)

19. Avez-vous consulté un professionnel pour des **difficultés de sommeil** au cours des **trois derniers mois**?

Non

Si NON, passez à la question 21.

Oui, combien de fois? _____

Si OUI, passez à la question suivante.

20. Quel type de professionnel avez-vous consulté pour vos difficultés de sommeil?

Infirmière

Médecin spécialiste (oncologue, pneumologue, etc.)

Travailleur social

Homéopathe/Ostéopathe

Médecin de famille

Psychologue

Physiothérapeute

Pharmacien

Psychiatre

Chiropraticien

Acupuncteur

Massothérapeute

Autre : _____

21. Qu'est-ce qui vous a incité à consulter un professionnel pour vos difficultés de sommeil? **une seule réponse**

Suggestion d'un proche (conjoint, parent, ami)

Fatigue

Malaises physiques

Détresse psychologique

Baisse du rendement au travail (déprime, anxiété)

Suggestion d'un professionnel de la santé

Autre : _____

Après la question 20, passez à la question 24.

22. Pour quelle(s) raison(s) n'avez-vous pas consulté un professionnel pour des difficultés de sommeil?

Je n'ai pas des difficultés de sommeil

Je n'ai pas le temps

Je crois que mes difficultés ne sont pas assez sévères

Je ne veux pas prendre de médicament

Je crois qu'il n'y a pas de solution à mon problème

Je ne sais pas à qui m'adresser

Je crois que le coût du traitement est trop élevé

J'ai déjà consulté dans le passé (il y a plus de 3 mois)

Autre : _____

23. Qu'est-ce qui vous inciterait à consulter un professionnel pour des difficultés de sommeil? **une seule réponse**

- Suggestion d'un proche (conjoint, parent, ami)
- Fatigue
- Malaises physiques
- Détresse psychologique (déprime, anxiété)
- Baisse du rendement au travail
- Suggestion d'un professionnel de la santé
- Difficultés de sommeil sévères
- Autre : _____

24. Quel professionnel de la santé consulteriez-vous en premier pour des difficultés de sommeil? **une seule réponse**

- Infirmière
- Médecin spécialiste (ex : oncologue, gynécologue)
- Pharmacien
- Travailleur social
- Homéopathe/Ostéopathe
- Massothérapeute
- Psychologue
- Physiothérapeute
- Psychiatre
- Chiropraticien
- Acupuncteur
- Autre : _____

25. Au cours des **trois derniers mois**, quel(s) professionnel(s) de la santé avez-vous consulté(s) pour des besoins personnels non liés à des difficultés de sommeil?

- Infirmière
- Médecin spécialiste (ex : oncologue, gynécologue)
- Pharmacien
- Travailleur social
- Homéopathe/Ostéopathe
- Massothérapeute
- Psychologue
- Physiothérapeute
- Psychiatre
- Chiropraticien
- Acupuncteur
- Aucun
- Autre : _____

26. Dans le tableau ci-dessous, inscrivez chaque professionnel coché à la question précédente et indiquez le nombre de fois où vous l'avez consulté au cours des **trois derniers mois** ainsi que le motif de consultation.

Type de professionnel consulté	Nombre de consultations	Motif de consultation

27. Indiquez les médicaments **prescrits** par un médecin pour des problèmes de santé physique ou psychologique utilisés dans le **dernier mois**.

Médicament	Problème de santé	Dose	Fréquence d'utilisation	Depuis combien de temps
Ex : Ativan	Sommeil	0.5 mg	1 par jour	2 mois

28. Indiquez les produits **sans ordonnance** utilisés dans le **dernier mois**. Notamment, des produits pour le sommeil (ex: Nytol, Sominex), des analgésiques (ex: Aspirine, Tylenol), des produits pour la grippe ou les allergies (ex: Sinutab, Claritin), des produits naturels (ex: gouttes, tisanes), etc.

Produit	Problème de santé	Fréquence d'utilisation	Depuis combien de temps
Ex : Glucosamine	Arthrose	3 par jour	2 ans

Annexe M : Modèle théorique préliminaire des relations temporelles entre les cinq symptômes

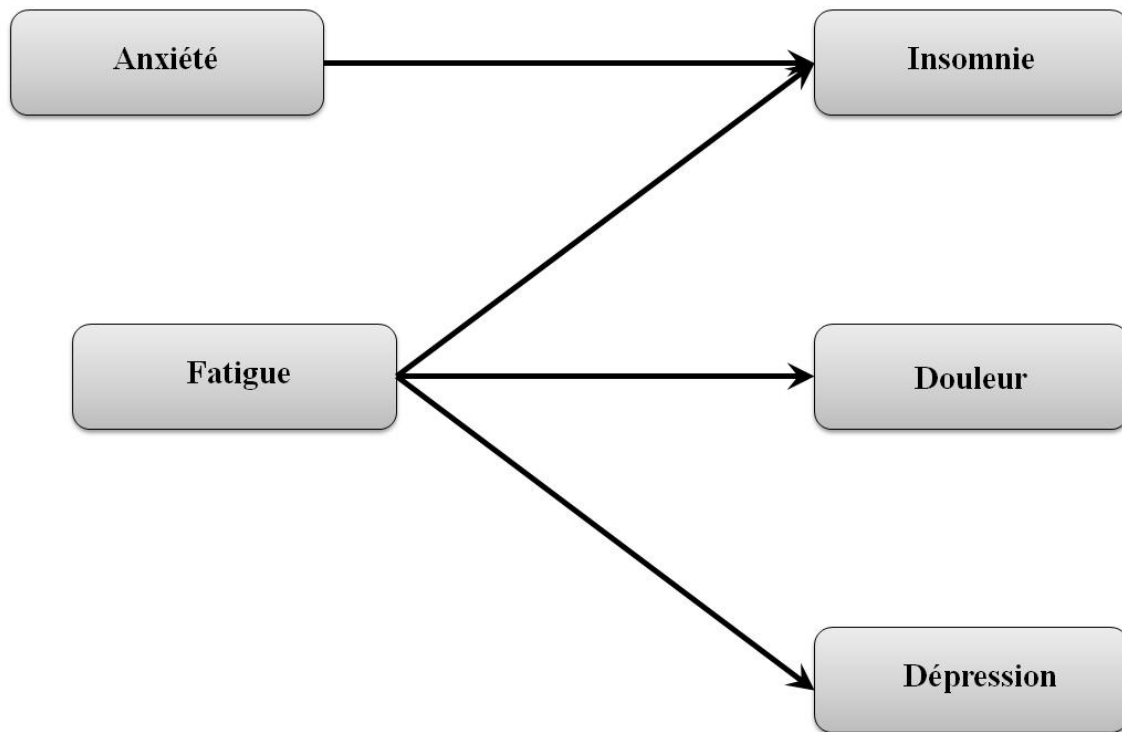


Figure 3. Modèle théorique préliminaire des relations temporelles entre l'anxiété, la dépression, l'insomnie, la fatigue et la douleur chez les patients atteints d'un cancer non métastatique.