

Aspectos da qualidade de vida relacionada à saúde em oncologia pediátrica

Issues of health related quality of life in pediatric oncology

Karla Emília de Sá Rodrigues¹, Benigna Maria de Oliveira², Marcos Borato Viana³

RESUMO

Nas últimas décadas, houve aumento significativo nos índices de sobrevida das crianças e adolescentes com diagnóstico de neoplasias malignas. Essa acentuada melhora levanta questionamentos não só em relação à quantidade ou duração da sobrevida, mas também quanto à qualidade de vida. A mortalidade não é mais o ponto final apropriado quando se está considerando a eficácia de uma intervenção médica. As crianças e seus cuidadores experimentam significativo comprometimento da qualidade de vida nos meses que se seguem ao diagnóstico do câncer. Dessa forma, tanto as decisões clínicas quanto a condução de pesquisas só deveriam ser realizadas juntamente com o desenvolvimento de boas medidas de avaliação da qualidade de vida. Objetivo: alertar o pediatra a respeito da importância da avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde de crianças e adolescentes com câncer. Métodos: foram selecionadas 39 referências em pesquisa realizada nas bases de dados Medline e no LILACS, utilizando-se as palavras-chave qualidade de vida, sobrevida, neoplasia.

Palavras-chave: Neoplasias; Criança; Adolescente; Sobrevivência; Qualidade de Vida.

ABSTRACT

There has been in the last decades a significant increase in the survival rate of children and adolescents with cancer diagnosis. This impressive improvement raises issues related not only to the amount of gained survival years but also to the quality of such survival. Mortality is no longer the more the appropriate end point to evaluate the efficacy of a medical intervention. Children and their parents suffer a remarkable decline in their quality of life during several months after the cancer diagnosis. Thus it would be highly appropriate that the evaluation of the quality of life was also an integral part of the clinical decisions and research in this area. Objective: to alert pediatricians to the importance of evaluating health related quality of life in children and adolescents with cancer. Methods: 39 references were selected from Medline and LILACS databases using the key words quality of life, survival and neoplasm.

Key words: Neoplasms; Child; Adolescent; Quality of Life; Survival.

INTRODUÇÃO

Os avanços na Medicina, entre outros fatores, têm resultado em modificações no perfil de morbimortalidade nas faixas etárias da criança e do adolescente. A assistência à saúde tem sofrido mudanças de ênfase, deslocando-se do diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas para a prevenção e controle de condições crônicas.^{1,2}

Instituição:

Departamento de Pediatria e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:

Karla Emília de Sá Rodrigues
Av. Alfredo Balena, 190, sala 266
Bairro Santa Efigênia
CEP: 30150-281 Belo Horizonte – MG
E-mail: karlaemilia@ufmg.br

A sobrevida média de pacientes com doenças como fibrose cística e cardiopatias aumentou consideravelmente, mas os progressos mais significativos têm ocorrido na oncologia pediátrica. A maioria das crianças diagnosticadas com câncer nas décadas de 60 e 70 morria da doença; atualmente, mais de 75% delas sobrevivem por no mínimo cinco anos.^{3,4}

O câncer infanto-juvenil é relativamente raro. No entanto, a probabilidade acumulada do diagnóstico de câncer num jovem antes de atingir a vida adulta é de uma em 300 no sexo masculino e uma em 333 no sexo feminino.⁴ No Brasil, segundo estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o biênio 2008/2009 era esperada a ocorrência de aproximadamente 9.890 casos de câncer por ano em crianças e adolescentes com até 18 anos de idade.⁵

Embora os progressos no cuidado médico e cirúrgico resultem no aumento da sobrevida desses jovens, esses resultados podem estar associados a disfunções orgânicas, problemas emocionais ou dificuldades de aprendizagem.⁶

As mudanças no perfil epidemiológico das doenças da infância e adolescência criaram a necessidade de novas formas de avaliação dos resultados que reflitam uma abordagem mais holística para o reconhecimento e manejo dos indesejáveis efeitos colaterais associados a muitos tratamentos. A demanda para essas medidas também reflete uma visão contemporânea sobre a relação entre mente e corpo e reconhece a ligação crítica entre a saúde física e a psicológica.⁷ A mortalidade não é mais o ponto final apropriado quando se está considerando a eficácia de uma intervenção médica.⁸

No sentido mais amplo do cuidado à criança e ao adolescente, há dois desfechos que interessam aos profissionais de saúde: a “quantidade” e a “qualidade” de vida (QV) que poderão oferecer ao seu paciente. Seguindo esse pensamento, todos os resultados em saúde devem ser avaliados levando em consideração a QV. Tanto as decisões clínicas quanto a condução de pesquisas só deveriam ser realizadas juntamente com o desenvolvimento de boas medidas de avaliação da QV.⁸

O QUE É QV? _____

Na história moderna, um dos primeiros movimentos de interesse por QV foi da Organização Mundial de Saúde (OMS), que, em 1947, definiu saúde como

“não somente a ausência de doença, mas também o bem-estar físico, mental e social”.⁹

Em 1949, Karnofsky foi um dos pioneiros no campo da Medicina a introduzirem uma escala para avaliação da QV dos pacientes, enfatizando o funcionamento físico e o desempenho do paciente¹⁰. A avaliação de QV foi incorporada às pesquisas nos anos 60 e a análise da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) tornou-se popular uma década após.¹¹

A percepção de QV difere culturalmente e ao longo do tempo. Para uns, pode significar felicidade, relacionamentos com a família ou com amigos e, para outros, riqueza material. Alguns também a associam à cidadania, envolvimento com a comunidade ou com trabalhos voluntários. Assim, sua definição é dependente das circunstâncias específicas – sociais, culturais, espirituais e históricas – nas quais o indivíduo se encontra.⁸

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu qualidade de vida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida dentro do contexto cultural e dos valores do sistema em que ele vive e em relação às suas metas, expectativas, padrões e interesses”.¹² É um conceito amplo, multidimensional, incorporando numa via complexa vários domínios: a saúde física, o estado psicológico, o nível de independência, os relacionamentos sociais, as crenças individuais e suas relações com a essência do ambiente no qual o indivíduo está inserido. O domínio físico se refere a uma disfunção fisiológica atual e incorpora sintomas e efeitos colaterais (fadiga, náuseas ou dor), bem como o sofrimento psicológico por uma disfunção psicológica. O domínio funcional diz respeito à habilidade de conduzir as atividades do dia-a-dia, das mais simples como tomar banho, vestir-se e alimentar-se a tarefas relacionadas ao trabalho e à família. O domínio emocional contempla os interesses da saúde mental e inclui depressão, ansiedade e humor. O domínio social refere-se à quantidade e qualidade dos relacionamentos interpessoais com amigos e família (Figura 1). Cada domínio pode ser desmembrado em subdomínios, pois a mesma alteração pode afetar a QV do paciente de diferentes formas devido à sobreposição de domínios.^{13,14}

AVALIANDO A QVRS EM PEDIATRIA _____

A avaliação da QVRS em adultos já está bem estabelecida e é incluída rotineiramente em vários en-

saios clínicos. A QV é uma categoria do *Index Medicus* desde 1966, mas o interesse pela QV das crianças só surgiu na década de 80.^{8,15}

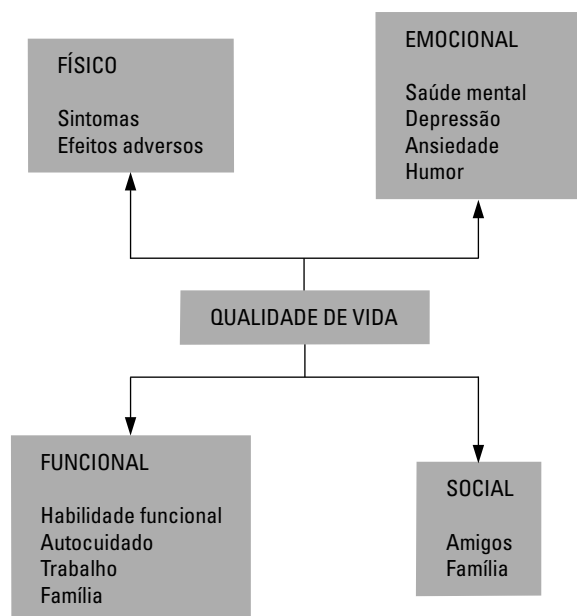


Figura 1 - Constituição multidimensional da qualidade de vida. Adaptado de Hicks et al. (2003).¹⁴

Estado de saúde e estado funcional são termos frequentemente confundidos com QVRS. Entretanto, estes se referem apenas ao funcionamento físico dentro do amplo espectro da construção da QVRS, que inclui também dimensões psicossociais como o estado emocional, social e a produtividade, bem como as construções a elas relacionadas.

Com a necessidade da abordagem multidimensional da QV, muitos instrumentos para avaliação do *status* de saúde e da QV têm sido desenvolvidos, bem como traduzidos e validados para as mais diversas línguas e culturas. Dessa forma, um instrumento de medida da QVRS deve ser multidimensional e coerente com as proposições da OMS.¹⁶

A qualidade de vida pode ser formalmente avaliada por meio de instrumentos que devem apresentar como características essenciais:

- Abordagem da função física, do desempenho escolar e ocupacional, do ajustamento social e da autossatisfação;
- ser sensível para detectar os problemas funcionais mais comuns das crianças portadoras de doenças crônicas;
- ser confiável e validado;

- ser reprodutível e de fácil compreensão;
- valer-se das informações dos cuidadores;
- ser corrigido para a idade;
- ser adequado para detectar desempenho acima da média;
- permitir estimativa confiável do funcionamento pré-mórbido;
- permitir a realização da autoavaliação.¹⁷

Por se acreditar que as crianças não seriam capazes de fornecer dados consistentes e confiáveis, grande parte dos instrumentos para a avaliação da QVRS dos pacientes pediátricos foi planejada para ser aplicada aos pais.¹⁸ Atualmente, diversos instrumentos de avaliação da QV têm sido desenvolvidos para utilização em pacientes pertencentes à faixa etária pediátrica, permitindo, assim, a autoavaliação. Em situações em que a criança é muito pequena para responder ao questionário, estudos que avaliaram a concordância da avaliação da QV entre o paciente e seus pais mostraram que estes podem prover uma medida confiável e realista da QV do seu filho.¹⁹

As avaliações que levam em conta a opinião do próprio paciente, de seus pais e de seus médicos fornecem informações mais completas sobre o impacto da doença na QV da criança.²⁰

INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DA QVRS EM PEDIATRIA

Em 1994, Lindström definiu que o modelo mais adequado para a avaliação da QV é aquele cujo instrumento abrange as quatro esferas da vida: a esfera global (sociedade e macroambiente), esfera externa (condições socioeconômicas), esfera pessoal (condições físicas, mentais e espirituais) e a esfera interpessoal (apoio social).²¹

Os instrumentos de avaliação da QVRS podem ser classificados como genéricos, doença-específicos ou modulares. Os instrumentos genéricos permitem comparações entre grupos diferentes de crianças, como crianças com câncer *versus* crianças saudáveis. Os resultados podem ser generalizáveis, mas podem não avaliar sintomas específicos das crianças com câncer e, também, não conseguir determinar intervenções específicas para este grupo. Em contraste, os questionários específicos para uma determinada doença podem proporcionar melhor avaliação dos sintomas específicos, porém será difícil uma compa-

ração entre os grupos saudável *versus* doente. Já o instrumento modular combina os dois elementos: um questionário padrão genérico, aplicável para todo o grupo, e associado a módulos específicos desenhados para avaliar tópicos relevantes para um subgrupo de pacientes.²² Os instrumentos genéricos incluem o *Child Health Questionnaire* (CHQ), *Health Utilities Index* (HUI Mark 2 e 3), *Comprehensive Health Status Classification System for Pre-school Children* (CHSCS-PS) e o *Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Image* (AUQEI).²³⁻²⁶ Os instrumentos específicos incluem o *Miami Pediatric Quality of Life Questionnaire* e o *Pediatric Oncology Quality of Life Scale* (POQOLS), desenvolvidos para uso em crianças com câncer^{27,28}. O instrumento modular mais comumente utilizado é o *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL).¹⁶

No Brasil, alguns instrumentos já foram traduzidos e validados para o português brasileiro. Em 2000, Assunção *et al.* validaram o AUQEI.²⁹ Em 2005, o HUI foi traduzido e validado com um grupo de sobreviventes do câncer na infância.³⁰ Em 2008, Scarpelli *et al.* adaptaram e avaliaram as propriedades psicométricas do PedsQL 3.0 *Cancer Module* e do PedsQL *Family Impact*.^{31,32}

A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DA QVRS PARA A ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

Com os atuais protocolos terapêuticos, aproximadamente 75% das crianças e adolescentes com diagnóstico de câncer deverão alcançar a cura. Dependendo do tipo específico de câncer, o tratamento compreenderá a combinação de quimioterapia, radioterapia e/ou cirurgia. Por se tratar de tratamentos bastante complexos e agressivos, há elevado potencial de comprometimento da QV desses pacientes.

Quando uma doença não é curável, mas é possível viver cronicamente com ela, é de extrema importância determinar o quanto ela e o seu tratamento podem comprometer a QV. Tratamentos de doenças crônicas podem afetar diretamente a QV das crianças, pela necessidade de comparecer ao hospital para as consultas ou para realização de procedimentos dolorosos. Além disso, pode haver efeitos indiretos da doença ou seu tratamento sobre a aparência física e a imagem corporal. Em longo prazo, condições como fibrose cística, doença renal e câncer podem estar associadas a complicações cardíacas, endocrinológicas e de fertilidade, entre outras.³³ O

tratamento também pode fazer a criança sentir-se cansada, ter comportamento apático ou agressivo e comprometer o aprendizado geral e escolar. As crianças podem experimentar limitações das habilidades físicas e, conseqüentemente, serem incapazes de participar das atividades sociais e físicas do dia-a-dia. É difícil prever a forma como elas responderão a essas adversidades. Uma criança com câncer pode se recusar a sair de casa até que seu cabelo tenha crescido novamente, enquanto outra pode impressionar a todos com sua determinação em continuar a vida como de costume.⁸

Tanto as crianças quanto suas mães experimentam significativo comprometimento da QV nos meses que se seguem ao diagnóstico do câncer. Embora o uso de antieméticos, cateteres de longa permanência, analgésicos e outros procedimentos reduzam o sofrimento, ainda há muito que ser feito para melhorar a QV durante o tratamento.³⁴

A avaliação da QVRS pode ser utilizada rotineiramente tanto nas decisões acerca do uso racional dos recursos financeiros quanto em momentos difíceis, como na situação de refratariedade da doença, quando, talvez, possa ser mais apropriado decidir pela interrupção do tratamento se este estiver comprometendo a QV do paciente.

A maioria dos ensaios clínicos inclui escalas de avaliação de eventos adversos. Um evento adverso é definido como qualquer sintoma, sinal ou doença (incluindo um achado laboratorial anormal), temporariamente associado a um tratamento ou procedimento médico.³⁵ Embora essas escalas sejam utilizadas para indicar a interrupção de um determinado protocolo terapêutico, droga ou dose, a partir do pressuposto de que eventos adversos em graus acentuados são inaceitáveis ou mesmo incompatíveis com a vida, elas não incluem a avaliação da QVRS. Os instrumentos para a avaliação da QVRS têm sido utilizados com muita frequência em oncologia pediátrica para avaliação de pacientes sobreviventes de câncer e fora de tratamento. Entretanto, sua utilização em pacientes em tratamento é limitada até o momento.³⁶

Um exemplo da aplicação de avaliação da QV é o estudo de Eiser *et al.*, do qual participaram pacientes com diagnóstico de leucemia linfóide aguda (LLA). Os autores estavam interessados em avaliar o impacto dos efeitos adversos da dexametasona, droga importante para prevenir a recidiva da doença no sistema nervoso central, sobre a QV e as funções neuropsíquicas. Pacientes em uso de dexa-

metasona foram comparados a outro grupo em uso de prednisona, no que diz respeito à QVRS. Ambos os grupos tiveram melhora da QV durante o tratamento. Esse resultado ajudou a diminuir os temores relativos aos efeitos adversos da dexametasona no tratamento da LLA.³⁷

Por sua vez, pesquisadores indonésios demonstraram que a avaliação da QVRS de crianças com leucemia, tratadas em seu país, era comparável às avaliações realizadas em países desenvolvidos. Observaram, também, que as crianças menores enfrentavam mais ansiedade em relação aos procedimentos e ao tratamento, alertando os profissionais de saúde para a necessidade de serem dispensados cuidados especiais e suporte psicossocial a essa faixa etária para facilitar seu entendimento sobre a doença e garantir um desenvolvimento normal.³⁸

Em estudo longitudinal envolvendo pediatras e pais de pacientes com doenças crônicas (leucemia, asma, artrite reumatoide juvenil e fibrose cística), foram observadas diferenças na percepção da QV quando comparados os dois grupos. As diferenças eram particularmente evidentes na avaliação dos atributos subjetivos como emoção e dor/desconforto. Em todos os grupos de doenças, os pediatras avaliaram que os pacientes tinham menos dor/desconforto em comparação à avaliação feita pelos pais. Uma boa assistência à saúde requer um ótimo entendimento entre os médicos, pacientes e seus pais para que haja compreensão mútua do impacto da doença. Os autores concluíram que avaliações sistemáticas da QV poderiam contribuir para melhorar esse relacionamento.³⁹

CONCLUSÃO

Existem muitos questionamentos sobre o que seria “qualidade de vida” e se os instrumentos utilizados conseguem avaliar todas as suas dimensões e gradações, principalmente em relação aos domínios subjetivos. Não há dúvidas de que muito ainda deve ser feito para melhorar esses instrumentos. Mas o enfoque do tema QVRS como objeto de pesquisa ou como parâmetro de avaliação de protocolos terapêuticos trouxe à superfície a percepção dos pacientes pediátricos e de suas famílias sobre o tratamento e a organização do cuidado médico. Representa, ainda, o resgate da visão holística da Medicina como técnica e arte.

A avaliação da QVRS tem sido amplamente utilizada na oncologia pediátrica para avaliação da QV dos sobreviventes em longo prazo. O seu uso como instrumento para avaliação de resultados terapêuticos ainda não foi incorporado de forma rotineira aos ensaios clínicos. Considerando que já foi ultrapassado o período da “cura a qualquer preço”, o estudo sistemático da QVRS seria um avanço, no sentido de que é necessário ver o paciente como um todo, o que, seguramente, vai além de indicadores ou de parâmetros clínicos isolados.

REFERÊNCIAS

1. Gortmaker SL, Sappenfield W. Chronic childhood disorders: prevalence and impact. *Pediatr Clin North Am*. 1984 Feb; 31(1):3-18.
2. Newacheck PW, Taylor WR. Childhood chronic illness: prevalence, severity, and impact. *Am J Public Health*. 1992 Mar; 82(3):364-71.
3. Stiller CA. Population based survival rates for childhood cancer in Britain, 1980-91. *BMJ*. 1994 Dec 17; 309(6969):1612-6.
4. Ries L, Smith M, Gurney JG. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER program. NIH (Pub. No. 99-4649), 1999. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2006. p.1-13.
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2008: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2008. [Citado em 2009 Set 14]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf>
6. Newacheck PW, Halfon N. Prevalence and impact of disabling chronic conditions in childhood. *Am J Public Health*. 1998 Apr; 88(4):610-7.
7. Engel BT. Psychosomatic medicine, behavioral medicine, just plain medicine. *Psychosom Med*. 1986 Sep-Oct; 48(7):466-79.
8. Eiser C, Morse R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. *Health Technol Assess*. 2001; 5(4):1-157.
9. World Health Organization. The constitution of the world health organization. Geneva: WHO; 1947. Chronicle 1, 29.
10. Spitzer WO. State of science 1986: quality of life and functional status as target variables for research. *J Chronic Dis*. 1987; 40(6):465-71.
11. Flanagan JC. Measurement of quality of life: current state of the art. *Arch Phys Med Rehabil*. 1982 Feb; 63(2):56-9.
12. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res*. 1993 Apr; 2(2):153-9.
13. Giesler RB. Assessing the quality of life in patients with cancer. *Curr Probl Cancer*. 2000 Mar-Apr; 24(2):58-92.
14. Hicks J, Bartholomew J, Ward-Smith P, Hutto CJ. Quality of life among childhood leukemia patients. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2003 Jul/Aug; 20(4):192-200.

15. Bergner M. Quality of life, health status, and clinical research. *Med Care*. 1989 Mar; 27(3 Suppl):S148-56.
16. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*. 2002 Apr 1; 94(7):2090-106.
17. Mulhern RK, Horowitz ME, Ochs J. Assessment of quality of life among pediatric patients with cancer: psychological assessment. *J Consult Clin Psychol*. 1989; 1:130-5.
18. Parsons SK, Barlow SE, Levy SL, Supran SE, Kaplan SH. Health-related quality of life in pediatric bone marrow transplant survivors: according to whom? *Int J Cancer Suppl*. 1999; 12:46-51.
19. Russell KM, Hudson M, Long A, Phipps S. Assessment of health-related quality of life in children with cancer: consistency and agreement between parent and child reports. *Cancer*. 2006 May 15; 106(10):2267-74.
20. Cox L, Lensing S, Rai SN, Hinds P, Burghen E, Pui CH. Proxy assessment of quality of life in pediatric clinical trials: application of the Health Utilities Index 3. *Qual Life Res*. 2005 May; 14(4):1045-56.
21. Lindström B. Quality of life for children and disabled children based on health as a resource concept. *J Epidemiol Comm Health*. 1994; 48:529-30.
22. Sprangers MA. Quality-of-life assessment in oncology: Achievements and challenges. *Acta Oncol*. 2002; 41(3):229-37.
23. Landgraf JM, Abetz LN, Ware JE Jr. *Child health questionnaire (CHQ): A user's manual*, 1st ed. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center; 1996.
24. Feeny D, Furlong W, Barr RD. Multiattribute approach to the assessment of health-related quality of life: Health Utilities Index. *Med Ped Oncol*. 1998; (Suppl 1):54-9.
25. Saigal S, Rosenbaum P, Feeny D, Furlong W. Multi-attribute health status classification system for pre-school children: Final Report to The Medical Research Council of Canada for Grant No. MA 12956. Hamilton, ON: McMaster University; 2000.
26. Manificat S, Dazord A, Cochat P, Nicolas J. Evaluation of the quality of life in pediatrics: how to collect the point of view of children. *Arch Pediatr*. 1997 Dec; 4(12):1238-46.
27. Armstrong FD, Toledano SR, Miloslavich K, Lackman-Zeman L, Levy JD, Gay CL, et al. The Miami pediatric quality of life questionnaire: Parent scale. *Int J Cancer Suppl*. 1999; 12:11-17.
28. Boggs SR, Durning P. The pediatric oncology quality of life scale: Development and validation of a disease-specific quality of life measure. In: Drotar D, editor. *Measuring health-related quality of life in children and adolescents: Implications for Research and Practice*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Inc; 1998. p.187-202.
29. Assumpção FB Jr, Kuczynski E, Sprovieri MH, Aranha EM. [Quality of life evaluation scale (AUQEL-Autoquestionnaire Qualité de Vie Infant Imagé). Validity and reliability of a quality of life scale for children 4 to 12 years-old]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000 Mar; 58(1):119-27.
30. Shimoda S, de Camargo B, Horsman J, Furlong W, Lopes LF, Seber A, Barr RD. Translation and cultural adaptation of Health Utilities Index (HUI) Mark 2 (HUI2) and Mark 3 (HUI3) with application to survivors of childhood cancer in Brazil. *Qual Life Res*. 2005 Jun; 14(5):1407-12.
31. Scarpelli AC, Paiva SM, Pordeus IA, Ramos-Jorge ML, Varni JW, Allison PJ. Measurement properties of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) cancer module scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Jan 22; 6:7.
32. Scarpelli AC, Paiva SM, Pordeus IA, Varni JW, Viegas CM, Allison PJ. The pediatric quality of life inventory (PedsQL) family impact module: reliability and validity of the Brazilian version. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 May 20; 6:35.
33. Hawkins MM, Stevens MC. The long-term survivors. *Br Med Bull*. 1996 Oct; 52(4):898-923.
34. Eiser C, Eiser JR, Stride CB. Quality of life in children newly diagnosed with cancer and their mothers. *Health Qual Life Outcomes*. 2005 Apr 28; 3:29.
35. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. August 9, 2006 [Cited 2009 Sept. 12]. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocol_Development/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
36. Nathan PC, Furlong W, Barr RD. Challenges to the measurement of health-related quality of life in children receiving cancer therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Sep; 43(3):215-23.
37. Eiser C, Davies H, Jenney M, Stride C, Glaser A. HRQOL implications of treatment with dexamethasone for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Jan; 46(1):35-9.
38. Sitaresmi MN, Mostert S, Gundy CM, Sutaryo S, Veerman AJ. Health-related quality of life assessment in Indonesian childhood acute lymphoblastic leukemia. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Nov 9; 6(1):96.
39. Janse AJ, Uiterwaal CS, Gemke RJ, Kimpen JL, Sinnema G. A difference in perception of quality of life in chronically ill children was found between parents and pediatricians. *J Clin Epidemiol*. 2005 May; 58(5):495-502.