

PODPORNO ZDRAVLJENJE OTROK PRI ZDRAVLJENJU RAKA

Majda Benedik-Dolničar

Izvleček

Članek obravnava različne oblike podpornega zdravljenja: ukrepe za preprečitev in zdravljenje okužbe, preprečitev bruhanja, lajšanje bolečine, nadomeščanje krvnih pripravkov pri slabokrvnosti in krvavitvah, preprečevanje podhranjenosti ter strahu in tesnobe. Uspešnost podpornega zdravljenja odpira nove možnosti zdravljenja maligne bolezni. Ena od njih je tudi presajanje krvotvornih matičnih celic.

Abstract

This review addresses various supportive measures: management of infection, emesis, pain, anemia, bleeding, malnutrition and psychological problems. Improvement of supporting therapy allows more intensive regimens of cancer therapy. Among them is also transplantation of blood stem cells.

Uvod

Zdravljenje raka pri otrocih z operacijo, obsevanjem in citostatiki je v zadnjih treh desetletjih izredno povečalo preživetje teh otrok. Danes jih ozdravi že 60 odstotkov. Ta način zdravljenja pa spremljajo številni stranski učinki, ki so neprijetni, puščajo trajnejše posledice ali pa celo ogrožajo življenje. Zato je nadvse pomembno podporno zdravljenje, ki zajema poleg intenzivne medicinske tudi psihosocialno oskrbo, torej ukrepe, ki zmanjšajo oziroma odstranijo neželene učinke zdravljenja, povečajo možnosti ozdravljenja in izboljšajo kakovost življenja. Kajti uspešnost intenzivnejšega zdravljenja je odvisna tudi od učinkovitega podpornega zdravljenja. Na drugi strani pa tudi učinkovito podporno zdravljenje omogoča razvoj še bolj intenzivnega zdravljenja in obratno. Podporno zdravljenje je usmerjeno v preprečevanje okužb, bruhanja, bolečine, slabokrvnosti in krvavitev, podhranjenosti ter strahu in tesnobe. Ukrepi podpornega zdravljenja spremenijo življenje s krvavitvami, okužbo, bolečino, bruhanjem, razočaranjem in obupom v znosno in večkrat tudi preprečijo smrt.

Preprečevanje okužb

Okužbe so pogost in resen zaplet citotoksičnega zdravljenja in pogosto tudi vzrok smrti otrok z rakom. Najpogostejši povzročitelji so bakterije, virusi in tudi glive. Največkrat se razvijejo pri zdravljenju hematoloških malignih bolezni in po presaditvi kostnega mozga, lahko pa tudi pri zdravljenju solidnih tumorjev, predvsem v obdobju začetne kemoterapije. Že sama maligna bolezen velikokrat povzroči imunske motnje. Na strani gostitelja pa možnost okužbe povečajo slaba higiena, že obstoječa bolezen kože, bolezni zob in dlesni in slaba prehranjenost. Zdravljenje s citostatiki, obsevanjem, operacijo, kortikosteroidi

spremeni obrambo pred okužbo na več načinov. Koža in sluznice izgubijo svojo integriteto. Spremenjena bakterijska flora ne zavira več razmnoževanja potencialno škodljivih bakterij in gliv. Namestitev žilnih katetrov dodatno zmanjša naravno obrambo kože. Nastopijo spremembe v vzorcu prepoznavanja molekul zaradi motenj komplementa, reaktantov akutne faze, imunoregulatorjev (citokini, interferoni) ter pomanjkanja in motenega delovanja celic ubijalk. Zmanjša se število fagocitnih celic (nevtrofilci in monociti), nastopijo pa tudi napake v delovanju teh celic. Tudi celična in humoralna imunost se spremenita. Število cirkulirajočih limfocitov pade, poruši se ravnotežje podvrst limfocitov in njihovo delovanje ni več normalno. Tudi limfocitov B in imunoglobulinov je manj (1).

Tveganje za okužbo najbolj poveča nevtropenija. Pomembna sta tako stopnja (največje tveganje je pri absolutnem številu nevtrofilcev pod 500, zlasti pa pod 100/ μ l) kot trajanje nevtropenije (dalj kot 7 dni, še posebej pa, če je daljša od 30 dni).

Zelo pomembno je upoštevanje ukrepov za preprečitev okužb. Najučinkovitejši in najenostavnejši ukrep je dosledno skrbno umivanje rok (2). Večina organizmov, ki povzročajo okužbo, izhaja iz endogene flore, skoraj polovico te flore bolnik pridobi v bolnišnici. Za prenos mikroorganizmov pa je običajno ključen človek. Da bi zmanjšali naseljevanje novih mikroorganizmov, uživajo bolniki v obdobju nevtropenije zgolj prekuhana hrana. Pri negi je treba uporabljati sterilne rokavice in pripomočke, namenjene le negi enega bolnika. Pri pogostejši okužbi z glivo rodu *Aspergillus* je nujna namestitev posebnih zračnih filtrov in sistema za prečiščevanje vode. V okolju, kjer se dosledno izvaja umivanje rok, tehnika popolne izolacije bolnika ni nujna. Neogibna pa je pri presaditvi kostnega mozga in predvideni več kot 30 dni trajajoči težki nevtropeniji (3).

Ker mikroorganizmi prebavnega sistema pri nevtropeničnem bolniku povzročajo večino okužb, je smiselna selektivna dekontaminacija črevesne flore z antibiotiki npr. trimetoprim-sulfometoksazolom (TMP), ki ohranijo anaerobno floro. S tem zagotavljajo odpornost pred naselitvijo aerobov in gliv. Pri preventivni uporabi TMP pa moramo pretehtati nevarnost učinka na podaljšanje nevtropenije in se zavedati, da se lahko razvijejo rezistentni soji. Potrebno je res dosledno jemanje zdravila in skrben nadzor kužnin, kar pa je tudi zelo drago. Čeprav fluorokinoloni zmanjšajo okužbe s po Gramu negativnimi bakterijami, študije niso prikazale prednosti preventivnega dajanja pred TMP (4).

Okužbe z glivami so resen in vedno pogostejši problem. Če jih uspemo preprečiti, se značilno zniža obolevnost in umrljivost zaradi kemoterapije, predvsem pri presaditvi kostnega mozga. Pri nevtropeničnem bolniku skušamo preprečiti glivično okužbo tako, da zmanjšamo naselitev gliv na sluznici ust, žrela in prebavnega sistema, čeprav povezava med naselitvijo gliv in sistemsko okužbo ni povsem pojasnjena. Flukonazol in amfotericin (nizko odmerjen i.v.) preventivno enako uspešno zmanjšata sluznično in sistemsko okužbo, če ni povzročitelj vrsta glive iz rodu *Candida* ali gliva rodu *Aspergillus*, ki sta na azole manj občutljivi. Obstaja pa nevarnost, da se z njuno uporabo naselijo rezistentne glive. Študije kažejo, da natančna analiza glivičnih kultur v ustih in blatu ter število gliv/gr blata napove tveganje za kandidemijo. V tem primeru lahko antiglivično preventivo uporabimo selektivno. Namestitev centralnih žilnih dostopov je najbolj pogost vzrok glivičnih okužb. Odstranimo jih le, če so

znaki okužbe jasni in če ni odgovora na protiglivično zdravljenje (npr. Izolacija *Candide parapsilosis*, ki izloča polisaharidno sluz). Ugotovljeno je, da imajo bolniki z neobvladano sistemsko glivično okužbo bolj oslABLJENO obrambo pred okužbo in da nadzorne kulture niso koristne (5).

Bolniki z visokim tveganjem za okužbo so tisti, ki imajo nevtropenijo več kot 7 dni, neobvladano maligno bolezen, pred tem zelo intenzivno kemoterapijo, klinično jasno mesto okužbe, izražene znake srčno-žilnega neravnotežja ali vnetje sluznice prebavil. Bolnikom z nizkim tveganjem za okužbo se telesna temperatura hitro normalizira, v vzorcu krvi za hemokulturo bakterije ne porastejo in število nevtrofilcev se hitro dvigne. Vročina in težka nevtropenija terjata takojšnje obravnavo v bolnišnici. Pri nevtropeniji, ki jo spremlja povišana telesna temperatura, je najvažnejša hitra prepoznava okužbe in zgodnje izkustveno zdravljenje z antibiotiki. Včasih pa se lahko pojavijo le lokalni znaki okužbe brez vročine. Glavno in pogosto tudi edino opozorilo okužbe je povišana telesna temperatura 2- ali večkrat na 38° C v 12 urah ali 1- krat prek 38,5° C. Žariščni znaki vnetja so lahko tudi prisotni kljub nevtropeniji. Skrbno je treba pregledati bolnika v celoti, še posebej pa prsni koš, žrelo, trebuh in vstopna mesta katetrov. Po odvzemu krvi za hemokulturo (2-krat iz različnih mest ven okončin in iz katetrov), vzorca urina za Sanford, glede na anamnezo tudi pregled še drugih kužnin, ter po morebitnih biokemičnih preiskavah dobi bolnik ti. izkustveno antibiotično zdravljenje intravensko. Danes je jasno, da na začetku povsem zadostuje le zdravljenje s ceftazidimom ali imipenemom in da ni potrebna kombinacija dveh antibiotikov s širokim delovanjem. Vsekakor pa ima ceftazidim prednost, kajti imipenem lahko povzroča bruhanje in krče ter poveča pogostnost okužbe s *Ci. Difficile*. Kasneje zdravljenje prilagodimo kliničnemu poteku. Sedmi dan povišane telesne temperature kljub uporabi več antibiotikov širokega delovanja ponovno odvezamemo kri za hemokulturo in dodatno še za določitev glivičnih antigenov. Uvedemo še izkustveno antiglivično zdravljenje tj. amfotericin v odmerku 0,5-0,6 mg/kg i.v. dnevno. Osamitev bolj agresivne *Candide tropicalis* v nadzorni kulturi pomeni opozorilo za zgodnejši začetek antiglivičnega zdravljenja, če vročina in nevtropenija vztrajata kljub ustreznemu antibiotičnemu zdravljenju. Antibiotik dajemo 10 do 14 dni po dokazani okužbi, sicer ga pa ukinemo, ko bolnik nima več vročine in ko težka nevtropenija izzveni. Amfotericin pa bolnik dobiva še naprej do celotnega odmerka samo, kadar je glivična okužba potrjena; sicer ga ukinemo, ko postane telesna temperatura bolnika normalna.

Razvoj citokinov, kamor sodi tudi granulacijski (G-CSF) in granulacijsko-makrofagni (GM-CSF) stimulirajoči faktor, je zelo koristno odkritje na področju podpornega zdravljenja bolnika z rakom. G-CSF in GM-CSF povečata brstenje in dozorevanje predhodnikov nevtrofilcev in funkcijo nevtrofilcev, GM-CSF pa dodatno poveča še število in delovanje monocitov. G-CSF je najbolj učinkovit, če ga pričnemo dajati preventivno (5-10 µg/kg dnevno i.v. oz. subkutano) prvi dan po končani kemoterapiji, za katero pričakujemo, da bo povzročila težko nevtropenijo in takoj po presaditvi kostnega mozga. Če G-CSF uporabimo šele, ko se pojavi nevtropenija, s povišano telesno temperaturo ali brez nje, se trajanje nevtropenije ne skrajša, pa tudi kakovost življenja se ne izboljša. GM-CSF lahko izboljša uspešnost zdravljenja težkih okužb gliv rodu *Candida*, ima pa toksične stranske učinke (6).

Virusi herpesa, kot so herpes simpleks virus (HSV), varicelazoster virus (VZV), citomegalovirus (CMV), pogosto povzročajo okužbo pri bolniku z oslABLjeno obrambo. Kajti virusi, ki so se naselili v telesu v zgodnji starosti, mirujejo in ne postanejo ponovno aktivni, dokler je celična imunost učinkovita. Sicer pa lahko povzročajo lokalno vnetje sluznic (HSV), lokalni ali razširjeni zoster (HZV) in intersticijsko vnetje pljuč (CMV). Aciklovir per os/i.v. učinkovito prepreči ponovno aktivnost HSV in tudi HZV ter CMV pri bolniku z dokazanimi protitelesi po presaditvi kostnega mozga ali po intenzivni kemoterapiji. Po dolgotrajni ali večkratni uporabi pa se lahko pojavi rezistentnost HSV. Tudi ganciklovir preventivno lahko zmanjša pogostnost sistemske okužbe s CMV po presaditvi kostnega mozga (7). Ker pa delovanje kostnega mozga zavira, ga dajemo preventivno le, če je dokazano ponovno aktiviranje CMV v nadzornih kužninah in to šele po 35. dnevu od presaditve. Če pride bolnik v stik z noricami v obdobju po presaditvi kostnega mozga ali po intenzivni kemoterapiji, mora vedno dobiti varicelazoster imunoglobulin, najkasneje v prvih 96 urah. Enkrat tedensko preventivno intravensko dajanje imunoglobulinov po alogeni presaditvi kostnega mozga zmanjša pogostnost in izraženost reakcije presadka proti gostitelju, intersticijskega vnetja pljuč s CMV in nasploh pogostnost okužb (4).

TMP preventivno prepreči okužbo s parazitom *Pneumocystis carinii*. Manj škodljivo in hkrati tudi uspešno je le 3-krat tedensko jemanje per os. Potrebno je pri intenzivni kemoterapiji in v bolnišnicah, kjer je ta okužba pogosta.

Bruhanje

Bistveni napredek v podpornem zdravljenju bolnika z rakom je razvoj novih zdravil proti bruhanju, to so antagonisti serotoninskih receptorjev prebavnega sistema in možganov (3). Pravilna uporaba teh zdravil zahteva, da jih začnemo uporabljati pred dražljajem za bruhanje in toliko časa, dokler dražljaj traja. Z njimi preprečimo slabost in bruhanje pri večini bolnikov. Zato moramo vedeti, kako pogosto in s kakšno močjo posamezni citostatiki sprožijo slabost in bruhanje ter upoštevati velike razlike med posameznimi bolniki, pa tudi to, da večina citostatikov povzroča manj težav pri mlajših otrocih. Upoštevati je treba tudi druge vzroke za bruhanje. Ločimo akutno slabost in bruhanje, ki se pojavi ta prvih 24 ur po kemoterapiji, in kasno, ki nastopi šele 24 do 120 ur po kemoterapiji. To opažamo predvsem po dajanju cisplatinola. T. im. psihogeno bruhanje nastopi še pred kemoterapijo pri 25 odstotkov bolnikov, ki so že prej dobivali kemoterapijo. Zato je tako pomembno, da pri prvi kemoterapiji uspešno preprečimo bruhanje. Učinkovitost zdravil je odvisna od odmerka (ondansetron 0,45 oz. tropisetron 0,20 mg/kg TT 1-krat dnevno i.v.). Uspešno pa ju lahko uporabljamo per os pri citostatikih, ki povzročajo manj izraženo bruhanje. Učinek obeh zdravil je večji, če hkrati intravensko dajemo deksametazon (približno 6 do 10 mg dnevno pred kemoterapijo). Študije kažejo boljše rezultate z ondansetronom kot s tropisetronom (8).

Bolečina

Občutek bolečine je subjektiven in nanj vplivajo različni dejavniki. Po klasični definiciji Mc Caffreya je bolečina vse, kar neka oseba doživlja kot bolečino, in

je prisotna vedno, kadar bolnik toži za bolečino (9). Obravnava bolečine pri otroku mora biti celovita. Poskrbeti moramo, da je otrok sproščen, udobno nameščen in ima občutek, da obvladuje položaj. Njegovo pozornost skušamo usmeriti drugam. Ni načina, ki bi bil splošno uspešen pri vsakem otroku. Patofiziološko bolečino delimo v organsko in v pretežno psihogeno (redka pri bolniku z rakom, lahko je prisotna pri invalidnosti). Organski bolečini pa sta nociceptivna, ki nastane zaradi draženja nepoškodovanih živčnih končičev, ter nevropatična, ki jo povzroči draženje poškodovanih perifernih ali centralnih živčnih končičev; le ta je pogosto »pekoča« in z običajnimi sredstvi za lajšanje bolečine velikokrat neobvladljiva. Med neopioidnimi sredstvi za lajšanje bolečine pri otroku najpogosteje uporabljamo paracetamol. Varen odmerek je 15 mg/kg TT per os vsake 4 ure. Aspirin zaradi nepovratnega učinka na delovanje trombocitov večkrat ni primeren. Nesteroidna protivnetna zdravila za lajšanje bolečine tudi motijo delovanje trombocitov, vendar le, dokler se zdravilo ne razgradi. Zavedati se moramo, da so pogosto bolečine zelo hude in da jih je v vsakem primeru treba obvladati. Zato pri močnejši bolečini dajemo opioidna zdravila (codein per os v začetnem odmerku 0,5 do 1 mg/kg TT vsakih 4 ure; morfij per os v začetnem odmerku 0,3 mg/kg TT vsake 3 do 4 ure oz. predpišemo morfij s podaljšanim delovanjem, ali i.v. 0,1 mg/kg /3 do 4 ure) sama ali skupaj z neopioidnimi zdravili. Na začetku lahko damo zdravila po potrebi, vendar pa se moramo zavedati, da je uspešnost vseh sredstev za lajšanje bolečine odvisna od točnega dajanja ob predpisani uri. Psihična odvisnost od opioidov se razvija le v primeru, če je otrok prej zlorabljal drogo, fizična pa pri nenadni odtegnitvi zdravila, če ga je otrok jemal dolgo v velikih odmerkih. Pogosto pa se razvije navajenost na zdravilo, zato za enak učinek potrebujemo vedno večje odmerke morfija. Odmerek povečujemo, dokler ni toksičnost prevelika. Najpogostejše napake pri uporabi morfija so preveliki časovni presledki, neustrezno odmerjanje zaradi strahu pred razvojem odvisnosti in pred težavami z dihanjem. Če ni možno dajati morfija per os, ga damo v nepretrgani intravenski ali subkutani infuziji. Dodatna sredstva za lajšanje bolečine (triciklični antidepresivi, antikonvulzanti, nevroleptiki, kortikosteroidi, psihostimulansi) uporabljamo kot dodatek pri lajšanju nevropatične bolečine (10, 11, 12).

Enako pomembno je tudi odpravljanje strahu pred posegom in bolečine ob posegu. Pri tem se uspešno uporablja kombinacija midazolama per os/intravensko (kratko delujoči benzodiazepin) in ketaminhidroklorid intravensko.

Slabokrvnost in krvavitve

Pri koncentraciji hemoglobina pod 10 g/l se pri otroku, ki se zdravi zaradi raka, običajno odločimo za transfuzijo koncentriranih eritrocitov v običajnem odmerku 10 do 15 ml/kg TT. Praviloma uporabljamo koncentrirane eritrocite, pripravljene s posebnimi filtri, ki odstranijo večino levkocitov. Na ta način preprečimo tvorbo protiteles proti kompleksu humanih levkocitnih antigenov in neodzivnost na koncentrat trombocitov. Dodatno obsevanje koncentratov eritrocitov (1000 do 5000 cGy) povzroči, da propadejo še preostali limfociti. Tako lahko vplivamo na reakcijo presadka proti gostitelju po presaditvi kostnega mozga. Sicer pa nujnost uporabe obsevanih koncentratov za bolnike na kemoterapiji ni

povsem pojasnjena. V nekaterih bolnišnicah uporabljajo le obsevane, v drugih pa neobsevane koncentrate. Ker pa obsevanje škoduje le limfocitom, lahko obsevane koncentrate uporabljamo brez zadržkov. Za preprečitev okužbe s CMV po presaditvi kostnega mozga uporabljamo le krvne pripravke krvodajalcev brez protiteles za CMV. Tudi uporaba filtrov za odstranitev levkocitov zmanjša to okužbo (13).

Transfuzija koncentriranih trombocitov enega (plazmafereza) ali več dajalcev je smiselna za preprečitev oz. zaustavitev krvavitev, ne pa le zaradi dviga nizkega števila trombocitov. Nadomeščanje trombocitov je nasploh najbolj nerazčiščeno področje otroške onkologije. Če otrok ne krvavi, se za nadomeščanje trombocitov odločimo pri veliki operaciji ob številu trombocitov pod $50 \times 10^9/l$, pri manjši operaciji ob številu trombocitov pod $20 \times 10^9/l$, pri zelo bolnem otroku s povišano vročino in številom trombocitov pod $20 \times 10^9/l$ in pri otroku s številom trombocitov pod $5 \times 10^9/l$ v primeru, če ne pričakujemo dviga števila trombocitov v enem do dveh dneh (13).

Podhranjenost

Rak običajno vpliva negativno na prehranjenost ali zaradi same bolezni ali pa zaradi posledic zdravljenja. Ni pa nujno, da dejansko pripelje do podhranjenosti. Če prehrani ne posvečamo izredne pozornosti, pa pomanjkanje teka in posledično manjše uživanje hrane vodita v začarani krog brezvoljnosti, neješčnosti, depresije, kar vse vodi do izražene slabše podhranjenosti. Zato je izredno pomembno, da ob sodelovanju dietetika načrtujemo prehrano v skladu z željami bolnika. Pravočasno pa se moramo odločiti za enteralno prehrano po nazogastrični sondi oz. skozi gastrično stomo ali pa za čimkrajšo popolno par-enteralno prehrano.

Strah in tesnoba

Psihosocialna podpora otroka z rakom in njegove družine je danes nujni sestavni del celovitega podpornega zdravljenja. Otroci in mladostniki se morata zdraviti le v posebnih, njim namenjenih enotah. Zavedati se moramo, da se otrok v obdobju pubertete še posebej težko sprijazni s to hudo boleznijo. Pomembno je, da otroku z rakom zagotovimo tudi nemoteno nadaljnje šolanje v bolnišnici in kasneje. Tesnobo in stiske preprečujemo z izčrpnimi pogovori z otrokom in starši, z delom v skupinah in s posameznikom. Po potrebi vključimo tudi ustrezno psihiatrično pomoč.

Zaključek

Uspešnost podpornega zdravljenja odpira nove možnosti zdravljenja maligne bolezni. Ena od njih je tudi presajanje krvotvornih matičnih celic. Za presaditev krvotvornih matičnih celic se odločimo takrat, ko pričakujemo, da običajno zdravljenje ne bo dovolj uspešno. Izbor matičnih krvotvornih celic je lahko kostni mozeg, periferna kri ali popklovna kri. Pri bolnikih s solidnimi tumorji (nevroblastom, Ewing sarkom, možganski tumorji ...) običajno izvedemo avtologno presaditev kostnega mozga ali matičnih krvotvornih celic, zbranih iz periferne

krvi. Pri akutni limfoblastni levkemiji (ALL), kadar pričakujemo, da je običajno zdravljenje neuspešno (starost pod enim letom, določene citogenetske nepravilnosti, če ni remisije po 28 dneh običajnega zdravljenja, če je začetno število levkocitov nad $100 \times 10^9/L$ in po relapsu ob doseženi drugi remisiji bolezni), akutni mieloblastni levkemiji (AML) v prvi remisiji in pri kronični mieloični levkemiji še v t. im. kroničnem obdobju bolezni običajno izvedemo alogeno presaditev sorodnega oz. nesorodnega dajalca kostnega mozga ali krvi iz popkovnice novorojenčka. Če pri bolnikih z ALL in AML nimamo ustreznega dajalca kostnega mozga, je primerna tudi avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic (14).

Izpopolnjene in nove oblike podpornega zdravljenja omogočajo torej intenzivnejše načine zdravljenja in dajejo novo upanje za uspeh zdravljenja.

Literatura

1. Lehrnbecher T, Forster C, Vazquez N, Mackall CL, Chanock SJ. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:399-417.
2. Pfaller MA. Epidemiology and control of fungal infections. *Clin Infect Dis* 1994;19:1:8-13.
3. Corbally MT. Supportive care of the paediatric cancer patient. *Sem Surg Oncol* 1993;9:461-66.
4. Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*, 3th ed. Philadelphia, New York: Lippincott - Raven, 1997:1069-114.
5. Howard JP. Management of infection in neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis* 1997;10:255-61.
6. Miller LL, Smith MA, Nagler CH. The role of hematopoietic growth factors in supportive care. In: Pizzo PA, Poplack DG eds. *Principles and practice of pediatric oncology*, 3th ed. Philadelphia New York: Lippincott - Raven, 1997:1115-165.
7. Ablin AR. Supportive care of immunocompromised pediatric patients. *Curr Opin Pediatr* 1994;6:52-7.
8. Sallan SE, Billett AL. Management of nausea and vomiting. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 3th ed. Philadelphia, New York: Lippincott - Raven, 1997;1201-8.
9. Foley GV, Whittam EH. Care of the child dying of cancer. Part I. 1990;40:327-54.
10. Portenoy RK. Practical aspects of pain control in the patient with cancer. *Ca* 1988;38:327-52.
11. Cherny NI, Portenoy RK. The management of cancer pain. *Ca* 1994;44:262-303.
12. Collins JJ, Berde CB. Management of cancer pain in children. V: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 3th ed. Philadelphia, New York: Lippincott - Raven, 1997;1183-99.

13. Buchanan GR. Hematologic supportive care of the pediatric cancer patient. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 3th ed. Philadelphia, New York: Lippincott - Raven, 1997:1051-68.
14. Sanders JE. Bone marrow transplantation for pediatric malignancies. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44:1005-20.