

## ÇOCUKLUK ÇAĞI ALL'de TANI ve İZLEM KRİTERLERİ

ALL tanısı ilk olarak fizik bakı, kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği ve BOS'un sitolojik araştırılması ile konur. Eğer kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin % 25 ve daha fazlası lenfoblast ise ALL tanısı kesinlik kazanır. Kİ aspirasyonu rutinde önceliklidir. Ancak; gerekirse (kuru tap vs) olan olgularda Kİ biyopsisi de yapılabilir.

**Öykü:** Kemik ağrısı, eklem ağrısı, eklem şişliği, bulguların ortaya çıkış süresi, çabuk yorulma, kolay morarma, uzun süren kanama, sık enfeksiyon, sebebi bilinmeyen ve antibiyotik tedavisine rağmen uzun süren ateş sorgulanmalıdır.

### **Fizik Bakı**

- a. Solukluk
- b. Halsizlik
- c. Ateş
- d. Kanama
- e. Solunum sıkıntısı
- f. Karın şişliği/Hepatosplenomegali
- g. Lenfadenomegali
- h. Görme bzk.
- i. Testislerde sertlik ve şişlik
- j. Konvulziyon
- k. Pleji
- l. Böbrek Yetmezliği

**Kemik iliği tutulumuna bağlı fizik bakı bulguları:** Solukluk, peteşi, purpura, ekimozlar. Nötropeniye bağlı enfeksiyon bulguları.

**Kemik iliği dışı tutulumuna bağlı fizik bakı bulguları:** Lenf düğümlerinde infiltrasyon ve buna bağlı lenfoadenomegali, karaciğer, dalak büyümesi. Testiste ağrısız tek veya çift taraflı büyüklük ve nörolojik bulguları içerir. Nadiren solunum sıkıntısı yaratacak kadar büyük mediastinal kitlede bulunabilir.

### **Tamda Yapılacak İncelemeler:**

**Kan sayımı:** Lökosit sayısı, periferik yayma, mutlak blast sayısı, hemoglobin, hemotokrit, trombosit sayısı değerlendirilir.

### **Kemik İliği:**

- ❖ Myelogram; 500 çekirdekli hücre incelenerek oluşturulur ve FAB

sınıflandırmasına karar verilir.

- ❖ İncelenecek kemik iliği preparatı iyi boyanmış olmalı, hücrelerin çekirdek ve sitoplazmaları boya kalitesi yönünden iyi olmalı ve tam değerlendirilebilmeli.
- ❖ Periferik yayma ve kemik iliği yaymaları direkt alınan örnekten yapılmalı, EDTA'lı tüp ve/veya heparinli tüplere alınan örneklerden yayma yapılmamalı.
- ❖ Kİ preparatlarının konvansiyonel sitokimyasal boyalar ile boyanarak tanının desteklenmesi uygundur/önerilir. (Sudan Black, PAS, MPO, NACE, NaF)
- ❖ Kemik iliğinde tüm çekirdekli hücrelerde lenfoblast sayısı  $\geq$  %25 ise ALL tanısı konur.
- ❖ Tanıda immunfenotipleme akım sitometri ile yapılır. Ayrıca DNA indeksi (hipo/hiperdiploidi) çalışılabilir.

❖ Genetik : G band tekniği ile karyotip analizi hala altın standarttır. Moleküler olarak: t (9:22), t(12:21), t(4:11), t(1;19) incelenmelidir. Yine hipo ve hiperdiploidilerin de değerlendirmesi şarttır. Ancak mutlaka FISH ve Reverse Transkriptaz PCR Real Time PCR gibi moleküler tekniklerden de yararlanılmalıdır. Bu markerlar hastanın tedavisinin planlanması ve prognoz için önemlidir.

**Lomber Punksiyon:** Kemoterapinin başlangıcından hemen önce yapılır. Olgunun BKH  $\geq$  50 000/mm<sup>3</sup> üzerinde ise LP önce yapılmaz. (Lösemik hücre ekimi riski açısından) Tedavi ile BKH < 50 000/mm<sup>3</sup> olunca diagnostik ve törapötik amaçlı LP yapılır. LP nun deneyimli uzman tarafından yapılması önerilir. Hastanın trombosit değerleri düşük (< 30.000/mm<sup>3</sup>) ise önce trombosit transfüzyonu yapılır, sonra LP yapılır. LP'nun atravmatik olmasına özen gösterilir. Her IT tedaviden sonra olgu; baş aşağıda (yastıksız) ayaklar yukarıda en az 2 saat süreyle yatırılmalıdır. Ayrıntılı BOS değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir (Ek I)

**Röntgen:** Tüm olgulara;

- ❖ Akciğer grafisi (ön-arka ve yan)
- ❖ Sol el bilek grafisi (kemik yaşı)
- ❖ Lomber vertebraların yan grafisi alınmalıdır.
- ❖ Ayrıca kemik ağrısı olan bölgenin fizik bakı bulgularına göre (şişlik, patolojik kırık şüphesi..vb) direkt grafi ve/veya MRI ile tetkiki gerekebilir.
- ❖ Ön-arka ve yan akciğer grafisi. 5. torasik vertebra hizasından en fazla olan mediastinal genişlik ölçülür. Genişleme olan olgular toraks tomografi ve/veya MRI ile değerlendirilir.
- ❖ T immünolojisi yoksa mediastinal tümör risk grubunu değiştirmez. 33. gün çekilen toraks grafisinde torakal 5. vertebra hizasında ölçülen genişlik, başlangıç genişliğinin %30 veya

daha altına: - İnerse; belirlenen risk gurubundaki potokol devam edilir.

- İnmezse hasta Yüksek risk gurubuna alınır. Lokal RT tartışılmalıdır.(Ek 2)

Lomber grafide şüpheli lezyon var ise lezyonun olduğu yere MRI ile inceleme yapılabilir. Ancak, iskelet tutulumu risk sınıfını belirlemede önemsizdir. Tedaviye karşın indüksiyon bitiminde lezyon grafi ve MRI'da devam ediyor ise, lokal küretaj yapılabilir ve kürete edilen dokuda canlı blastlar varlığında dirençli bir hastalık ile karşı karşıya olunduğu düşünülür. Hasta bireysel olarak tekrar değerlendirilir.

### **Ultrasonografi**

Batın US ve erkek ise testis tutulum şüphesinde testis US uygulanır.

**5.** Kısa süre önce ortaya çıkan, inflamasyon belirtisi göstermeyen ağrısız testis büyümesi şeklinde semptom varsa, testisin iltihabi veya damarsal lezyonlarını ekarte etmek için her iki testisin ultrasonografik tetkiki gerekir. İLK TANIDA US ve FİZİK BAKI İLE KESİN TESTİS TUTULUMU DÜŞÜNÜLÜYOR İSE TESTİS BİYOPSİSİ RUTİN ÖNERİLMEZ. Şüphede kalınırsa (orşit, epididimit, sellulit, vasküler anomaliler/hidroset-varikosel ile tam ayırd edilemiyor ise) ince iğne aspirasyonu veya testis biyopsisi (bilateral wedge biyopsi) yapılmalıdır. (Primer orşiektomi önerilmemektedir. Tanı sırasında testis tutulumu risk sınıfını belirlemede önemli değildir. İlk tanıda testis tutulumu var ve Remisyon indüksiyonu sonunda küçülüyor ise tedavi bitiminde rutin testis ışınlanması önerilmez. Ancak, indüksiyon bitiminde halen testislerde büyüklük devam eden olgular YÜKSEK RİSK sınıfına alınır (gerekirse biyopsi ile tutulumun devam ettiği kanıtlanarak) Bu olgularda tedavi bitiminde bilateral testiküler RT alması tartışılır. İntensifikasyon tedavisi bitiminde halen testis tutulumu devam ediyor ise (FB/US ve/veya biyopsi ile kanıtlanmış) mutlak bilateral testis RT verilir. (Önerilen doz: 18Gy; Kullanılan protokol ve merkeze göre değişebilir)

Eğer nörolojik bulgular varsa ve/veya BOS'da lökosit saptanmış ve SSS tutulumu düşünülüyor ise kranial MRI ile görüntüleme yapılır.

Ayrıntılı nörolojik muayene ve gerekirse EEG çekilir.

**EKG, Ekokardiografi** kemoterapiye başlamadan önce yapılır ve protokol sırasında kardiyotoksisitenin değerlendirilmesi amacı ile tekrar edilir.

**Viral seroloji:** HBV, HCV, TORCH, HIV, Parvovirüs B19, EBV.

**Biyokimyasal tetkikler:** Glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, fosfor, kalsiyum, elektrolitler, AST, ALT, Total Protein, GGT, T. Bilirubin, Albumin, LDH.

**Protrombotik defektlerin araştırılması:** Tromboz ve kanama riski en fazla olarak

İndüksiyon fazı sırasında görülse de Reindüksiyon fazı sırasında da risk yüksektir. Tromboz

gelişirse veya ailede tromboz öyküsü var ise PT, aPTT, fibrinojen, AT-III, Prot-S, Prot-C, Faktör V Leiden, protrombin mutasyonu ve MTHFR polimorfizmi çalışılmalıdır. Ayrıca ailede tromboz öyküsü varsa ek olarak lipoprotein a, homosistein, von willebrand faktör düzeyi çalışılmalıdır.

## İLK TANIDA ÖNERİLEN AKUT LÖSEMİ İMMUNFENOTİPLENDİRME PANELİ

### Akut lösemi paneli (Genişletilmiş)

FITC / PE	9- CD4/CD8
1- CD45/CD14	10-clgM
2- CD10/ CD19	11-sIgM/CD20
3- CD13/HLA DR	13-CD79
4- CD7/CD33	14-CD34/CD117
5- cMPO	15-CD61
6- TdT	16-Gly-A
7- CD65	17. CD 58
8-cCD3/ cCD22	18. Sitoplazmik CD16
Canlılık ölçen cCD16 dışında başka bir marker da olabilir.	MRD: En az 4 renkli FC ile çalışmak gerekir.

1. B-Hücre Serisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>CD 19 + ve/veya CD 79a + ve/veya CD22, ( en az 2' si pozitif)</li> <li>Çoğunlukla TdT + ve HLA-DR</li> </ul>
pro-B-ALL	B serisine ait ileri diferansiasyon antijen ekspresyonu
Common-ALL	CD10 +
Pre-B-ALL	Sitoplazmik IgM +
B-ALL/B-NHL	Ig + (yüzey veya sitoplazmik) yüzeyde kappa veya lambda
2.T-Hücre serisi	<ul style="list-style-type: none"> <li>sitoplazmik (yüzey) CD 3 +</li> <li>Genellikle TdT +,HLA-DR - ve</li> </ul>
p	CD7 +
r	CD2 + ve/veya CD5 + ve/veya
intermedyer T-ALL	CD 1a +
olgun T-ALL	yüzey CD3 +,CD1a-
a/p + T-ALL	anti-TCR ot/p +
v/5 + T-ALL	anti-TCR v/5 +
3. My + ALL (myeloid antijen koekspresyonu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>CD 13 ,CD33, CDw65 &gt;</li> </ul> <p>immunfenotipik bir ALL'nin blastlarının %20'si veya fazlası</p>

Boya	ALL		ANLL		
		AML	AMMoL	Eritrolösemi	Megakaryobl.
PAS	Değişik oranda blastta kaba granüler veya blok boyanma	(-) Veya diffüz (+)	(-) veya ince Granüler	Kuvvetli (+) granüler	(+) veya (-)
Sudan Black	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
Peroksidaz	(-)*	(+)	Genellikle (-)	(+)	(-)
a-naftil-asetat-Esteraz	(-)	(-)	(+++)	(+++)	(+)/(-)
Asit Fosfataz	T-ALLde (+)	(-)	(-)	(-)	(+) lokalize patern

### Akut İndiferansiye Lösemi:

- Morfolojik, sitoşimik, ve immünolojik olarak sınıflandırılmayan akut lösemilerdir.
- HLA-DR -,TdT-,Cd34-,CD45+,T/B serisi veya myeloid marker ekspresyonu (-)

### ALL-AML sınırında tanı

FAB L1.L2 veya M1 morfolojin lösemi hücrelerinin lenfoid yanında myeloid farklılaşma özellikleri de göstermesi.

- Atipik marker ekspresyonlu ALL (Mv + ALL).
- Bifenotipik akut lösemi (BAL).

### ALL olarak kabul edilmeyen durumlar:

- POX + Lösemi

Lösemi hücrelerinin %3'den fazlası myeloperoksidaz pozitif reaksiyon vermesi.

#### •Ly+ AML

AML fenotipine ek olarak TdT + ve/veya CD2+ ve/veya CD4+ ve/veya CD7+ ve/veya CD10+ (nadir) ve/veya CD19 + (nadir) olması. Bu hastalar AML protokolüne göre tedavi edilirler.

#### **NHL / B- ALL sınırında tanı:**

Kemik iliği ve/veya periferik kanda %25'in üzerinde blast varsa hastalık ALL olarak tedavi edilir.

İstisna: B-ALL'li hastalar NHL protokolüne göre tedavi edilirler.

#### **B-ALL Tanımı:**

- FAB-L3 -Morfolojisi
- İmmünolojik olarak membran yüzeyi hafif zincir Ig yapımı (kappa(x ) veya lambda(A.)), nadiren yalnız intrasitoplazmik Ig hafif zincir ekspresyonu. Çeşitli B-Hücre antijen pozitiflikleri (CD19,CD20,CD22,CD24 gibi).
- t(8;14),t(8;22) veya t(2;8) gösterilmesi.

#### **Akut İndiferansiye Lösemi:**

- Morfolojik, sitosimik, ve immünolojik olarak sınıflandırılmayan akut lösemilerdir. HLA-DR -,TdT-,Cd34-,CD45+,T/B serisi veya myeloid marker ekspresyonu (-)

#### **Ph+ ALL**

Tedavide imatinib ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri önemlidir. İlk remisyonda KİT uygulanmalıdır.

#### **EK-I.SSS TUTULUMU**

Tanıyı koymak için KT öncesi LP şarttır. Ancak LP hayatı tehdit ediyorsa ertelenebilir. (Ertelenen olgular yukarıda LP bölümünde verilmiştir) ALL tanısı konulmuşsa tanısal amaçlı LP sırasında BOS örneği alındıktan sonra yaşa uygun dozlarda Ara.C veya MTX-IT yapılabilir. Direkt mikroskopik inceleme (Thoma lamı vb.)mutlaka yapılmalıdır. Mikroskopide hücre görülmesi bile likör sitosantrifüje gönderilmelidir. Sitosantrifüje gönderirken direkt incelemede mm<sup>3</sup>'te kaç hücre görüldüğü belirtilmelidir.

#### **Başlangıçta SSS Tutulumunun Tanımı:**

### EVRE 1. NEGATİF:

- ❖ Kranial sinir paralizi gibi SSS ait hiçbir nörolojik bulgunun olmaması
- ❖ BT/MRI incelemesi ile SSS lösemiye ait hiçbir bulgunun olmaması (Rutin önerilmez. Nörolojik bulgusu olan olguda BT/MRI önerilir)
- ❖ Göz dibi normal
- ❖ BOS incelemesinde hücre yok, BOS yayması normal ve BOS biyokimyası normal
- ❖ YUKARIDAKİ KRİTERLERİN TÜMÜ OLMALIDIR.

### EVRE 2. NEGATİF:

- ❖ TRAVMATİK OLMAYAN LP:

RBC/WBC  $\leq$  100/1 olan örnekte Hücre sayısı  $\leq$  5/mm<sup>3</sup> ve BOS yaymada kesin blastlar var.

- ❖ TRAVMATİK LP: (Kan ile karışmış LP)

RBC/WBC  $>$ 100/1 ve yaymada lenfoblastlar var.

Travmatik LP ve tanıda WBC $>$ eşitir 50 000/mm<sup>3</sup>

### EVRE 3. POZİTİF:

- ❖ BT/MRI Beyinde ve/veya meninkslerde yer kaplayan oluşum
- ❖ Başka bir nedene bağlı olmayan kraniyal sinir felci: BOS hücre olmayabilir ve blast görülmeyebilir. BT/MRI patolojik bir lezyon olmayabilir.
- ❖ Retinal tutulum: (Semptomu olan olgular Göz Hekimi tarafından değerlendirilmelidir) BOS hücre olmayabilir ve blast görülmeyebilir. BT/MRI patolojik bir lezyon olmayabilir.
- ❖ Travmatik olmayan LP. BOS Hücre  $>$  5/mm<sup>3</sup> ve BOS yaymasında net bir şekilde çoğunluğu blastlar oluşturuyor.
- ❖ Travmatik BOS olduğu şüpheli ise aşağıdakilerden birinin pozitif olması;

A. +RBC/WBC  $\leq$  100/1

+Hücre sayısı > 5/mm<sup>3</sup>

+Yaymada: Çoğunluğu blast

B.+Hücre sayısı > 5/mm<sup>3</sup>

+ BOS Yaymada blast yüzdesi > Periferik kan blast %

**YUKARIDAKİLERDEN BİRİNİN OLMASI BOS TUTULUMU İÇİN YETERLİDİR.**

SSS tutulumu şüphesi klasik yöntemler ile kanıtlanamıyor ise; tanıda

immunfenotiplemede pozitif olan markerlar BOS örneğinde akım sitometri ile araştırılabilir.

EVRE2/3 BOS bulgusu olan kişilerde BOS blastlardan temizlenene dek (HAFTADA 1 KEZ) törapötik LP yapılır. Tanıda ya da izlem sırasında şüpheli BOS örneği olanlarda LP ortalama 2. Hafta (protokole göre değişebilir) sonra tekrar edilir. BOS Evre'sine göre tedavi protokolünde önerilen şekilde IT ve kraniyal RT yapılır.

## **TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

### **1. Prednizolon yanıtı:**

8. gün periferik kan yaymasında blast sayısının < 1000/mm<sup>3</sup> olması iyi yanıt olarak kabul edilir.

### **2. 8.-15. gün Kİ Blast yüzdesi:**

Blast ≤%5 .....M1

Blast %5-25...M2

Blast ≥%25 ....M3 ...Protokole göre risk sınıflaması gözden geçirilir.

15.gün MRD: Akım Sitometri ile bakılır.

SR : SR kriterleri var. MRD FC < %0.1

SR kriterleri var. MRD FC > %0.1 ve < %10 .....Orta Risk

SR kriterleri var. MRD FC > %10.....Yüksek Risk

HR kriterleri olan olgular MRD sonucuna bakılmaksızın yüksek risk gibi tedavi edilirler.

**MRD SONUCUNA GÖRE HASTA BİR DÜŞÜK RİSK GRUBUNA ALINMAZ!**



MRD zamanlaması kullanılan protokoldeki zamanlara göre yapılır.

**İndüksiyon tedavisi (28./33. Gün) ile remisyonun değerlendirilmesi:**

Blast  $\leq$ %5 .....M1.....TAM REMİSYON

Blast %5-25...M2.....KİSMİ REMİSYON

Blast  $\geq$ %25 ...M3.....PRİMER DİRENÇLİ

**TAM REMİSYON KAVRAMI AŞAĞIDAKİ KRİTERLERİN TÜMÜNÜ KAPSAR:**

1. Kİ Blast  $\leq$ %5 .....M1
2. Fizik bakı ya da radyolojik tetkiklerde lokal lösemik infiltrasyon ya da kitle bulgusunun olmaması
3. 28./33. günde yapılan törapötik LP'da BOS hiç lösemik hücre olmaması

Remisyona girmeyen olgular GEÇ YANIT veren gruptadır ve allojeneik KIT için adaydır. Yanıtsız olgular ise bireysel olarak tekrar değerlendirilir.

Remisyon durumunun değerlendirilmesi aşağıdaki durumlarda zor olabilir:

1. Kİ'de %5-25 şüpheli hücre var;

Bu hücreler lösemik ?? ya da immatür hematopoietik hücre mi??

Kİ Hücresel yapılar yeterli ise Tedaviye ara verilmeksizin 1 hafta sonra Kİ tekrar yapılır.

2. Kİ sellüleritesinin azlığına bağlı olarak blastlar görülmeyebilir. Bu durumda Kİ 7-10 gün sonra tekrar edilir.
3. Kİ aplazisine bağlı olarak blastlar görülmeyebilir. Bu durumda tedaviye ara verilir ve Kİ 1 hafta sonra tekrar edilir.
4. Eğer tanı sırasında var olan mediastinal kitle ya da testiküler kitlede indüksiyon bitiminde US/BT ile küçülme olmaz ise; biyopsi alınır. Canlı blast dokusu saptanır ise bu olgular YÜKSEK RİSK olarak tedavi edilir.(Bak mediasten ve testis bölümü)
5. BOS'ta şüpheli hücre var ise;

Lenfoblastlar aktif beniyen lenfositlerden ayırt edilmeyebilir. Periferik kan ile karışmamış durumlarda immunfenotiplendirme ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

## İLK TANIDA HLA KİME BAKILMALIDIR?

1. Prednizolon yanıtı kötü olan olgular
2. 15.gün Kİ M3 olanlar
3. 28./33. gün Kİ M2/M3
4. T-ALL Tamı BKH>100 000/mm<sup>3</sup>
5. Yüksek risk translokasyonu olan veya hipodiploidisi (<45) olanlar

### Tedavi sırasında yapılacak tetkikler

1. **Tam kan sayımı, lökosit formülü ve klinik değerlerin düzenli kontrolü** her bir hasta için gerekliliğine göre yapılır. Kontrol Kİ aspirasyonu yapıldığı günlerde lökosit formülünün de olduğu bir tam kan sayımı da yapılmalıdır (gerektiğine remisyon durumunun belirlenebilmesi için). Diş ve ağız bakımlarına dikkat edilmelidir, gerekirse diş hekiminden yardım alınmalıdır.
2. **EKG ve ekokardiyogram:** Tedavi öncesi ve her bir antrasiklin içeren tedavi bloğundan önce istenmelidir.
3. **Sterilite riski** nedeniyle uygun durumlarda pubertedeki gençlerden sperm veya ovum kriyoprezervasyonu yapılabilir.

**Tedavi bitiminde:** Göz muayenesi, endokrinolojik incelemeler: hipotalamus/hipofiz, tiroid, büyüme (persentillerin belirtilmesi gerekir), kemik yaşı belirlenmesi ve gonad fonksiyonları.

**Tedavi bittikten sonra:** Relaps tanısına yönelik takibeden kontroller tedavi bitiminden sonraki ilk bir yıl içinde 4-6 haftada bir, 2. ve 3. yılda üç ayda bir, daha sonra 6 ayda bir veya yılda bir olarak öngörülmüştür.

**Kalp:** Geç kardiyak toksisiteye yönelik incelemeler (ekokardiyografi, EKG) tedavi bitimi ve tedavi bitimi sonrası yılda bir veya 2 kez öngörülmüştür.

### Büyüme ve puberte ile ilgili incelemeler:

**Klinik:** Büyüme: Boy, oturma boyu, ağırlık, büyüme eğrisi, büyüme hızı, yıllık 4 cm/yıl ya da büyüme eğrisinin: IGF-1, IGFBP-3→ Pediyatrik endokrinoloji konsültasyonu

**Puberte:** Tanner evreleri, testis sağ/sol.

Menarş, siklus süresi, siklus düzensizliği, primer-sekonder amenore.

Laboratuvar (puberte başlangıcından sonra): Kızlar: LH, FSH, prolaktin, östradiol.

Progesteron sadece 2. siklus yarısında.

Erkekler: LH, FSH, prolaktin, testesteron.

Spermiyogram: 18 yaşından sonra.

**Tiroid bezi:** T4, fT4, TSH; ultrasonografi.

**Hastalara klinik bulgu varlığında veya idame öncesi dönemde osteoporoz riski açısından gerekli biyokimyasal ve radyolojik testler yapılır.**

### **Destek Tedavi**

Kan ve kan ürünleri protokole uygun transfüze edilir

Tüm olgular bütün kemoterapi sırasında ve idame bitiminden 3 ay sonraya kadar Ko-trimoxazol : 150mg/m<sup>2</sup> haftada 2 gün PO verilir.

**Antifungal profilaksi:** Yüksek riskli ve relaps olgulara önerilir. Flucanazole 6mg/kg/gün max:400mg/gün PO verilir. Relaps olgularda flucanazole yanı sıra, lipozomal amphotericine-B 1mg/kg haftada 3 gün, ya da Itracanozole veya vorikanozole kullanılabilir.

**Febril Nötropeni:** En kısa sürede uygun ilaç tedavisine başlanmalıdır. Olgular febril nötropeni kılavuzuna göre tedavi edilir.

**G-CSF:** Nötropenik ateşli olgularda ve bazı protokollerde yüksek riskli olgularda bloklar arasında uygulanabilir.