

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Kronik Faz KML Hastalarında Bosutinib Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi

Tuba GÜLLÜ KOCA<sup>1</sup>, İbrahim Ethem PINAR<sup>2</sup>, Tuba ERSAL<sup>1</sup>, Cumali YALÇIN<sup>1</sup>,  
Bedrettin ORHAN<sup>1</sup>, Ömer CANDAR<sup>1</sup>, Sinem ÇUBUKÇU<sup>1</sup>, Fazıl Çağrı HUNUTLU<sup>1</sup>,  
Rıdvan ALİ<sup>1</sup>, Vildan ÖZKOCAMAN<sup>1</sup>, Fahir ÖZKALEMKAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Isparta.

### ÖZET

Kronik Myeloid Lösemide (KML), etyolojisinde sorumlu tirozin kinaz aktivitesi gösteren bcr-abl füzyon geninin keşfinden sonra, bu aktiviteyi inhibe eden ilaçların keşfiyle, daha uzun sağkalım sürelerine ulaşılabilmektedir. Bu ilaçlarla tedaviye zamanla direnç gelişmesi, ikinci ve üçüncü kuşak ajanların geliştirilmesinin önünü açmıştır. Bu çalışmamızda, merkezimizde ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü (TKI) – bosutinib - tedavisi alan hastaların, klinik, laboratuvar, moleküler yanıt, yan etki profili ve mortalite üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. KML nedeniyle bosutinib tedavisi başlanan 17 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedaviye kaçınıcı sırada başladığı, klinik, laboratuvar ve moleküler yanıt durumları retrospektif olarak elektronik hasta kayıtlarından tarandı. Elde edilen veriler hastaların ilaç başlanma sırasına göre karşılaştırıldı. İkinci (n=2), üçüncü (n=7) ve dördüncü (n=8) sırada bosutinib başlanan hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite sayısı, bosutinib tedavi süresi açısından anlamlı bir fark gözlenmezken KML tanı yaşları arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu. Moleküler yanıt ve yan etki profili açısından değerlendirildiğinde, ilacın başlanma sırası ile anlamlı bir farklılık yoktu. Hastaların genel sağkalımı 43,38 ± 4,98 ay (%95 GA: 33,62 – 53,16 ay) olarak gözlemlendi. Bosutinib tedavisinin her yaş grubunda, ilacın her başlanma sırasında kullanımının, stabil moleküler yanıt sağlaması açısından güvenli olduğu gözlemlendi. Yan etki profili açısından kullanımını sınırlayacak bir profile sahip olmaması nedeniyle KML tedavisinde tercih edilebilir bir molekül olarak düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** KML. Bosutinib. Yan etki. Komorbidite.

### Use of Bosutinib in Patients With Chronic Phase Cml: A Single Center Experience

### ABSTRACT

After the discovery of the bcr-abl fusion gene, which shows the tyrosine kinase activity responsible for its etiology in Chronic Myeloid Leukemia (CML), longer survival times have been achieved with the discovery of drugs that inhibit this activity. The development of resistance to treatment with these drugs over time paved the way for the development of second and third generation agents. In this study, we aimed to evaluate the effects of patients receiving second generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) - bosutinib - treatment on clinical, laboratory, molecular response, side effect profile and mortality in our center. Seventeen patients who were started on bosutinib therapy for CML were included in the study. The order in which the treatment was initiated, the clinical, laboratory and molecular response status of the patients were retrospectively scanned from electronic patient records. The data obtained were compared according to the order of initiation of the drugs of the patients. While no significant difference was observed among the second-line (n=2), third-line (n=7) and fourth-line (n=8) bosutinib treated patients in terms of age, gender, number of comorbidities, and duration of bosutinib treatment, there was a significant difference between the ages of CML diagnosis. There was no significant difference with the order of initiation of the drug and molecular response and side effect profile. The overall survival of the patients was 43.38 ± 4.98 months (95% CI: 33.62 – 53.16 months).

**Conclusion:** It was observed that the use of bosutinib treatment was safe in all age groups at each initiation order and provide a stable molecular response. Since it does not have a side-effect profile that would limit its use, it should be considered as a preferred molecule in CML treatment.

**Keywords:** CML. Bosutinib. Side-effect. Comorbidity.

**Geliş Tarihi:** 23.Ağustos.2022

**Kabul Tarihi:** 22.Kasım.2022

Dr. Tuba GÜLLÜ KOCA  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim dalı  
Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.  
Tel: 0 224 2951141  
Email: tubagullukoca@uludag.edu.tr

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Tuba GÜLLÜ KOCA: 0000-0003-4168-2821  
İbrahim Ethem PINAR: 0000-0001-9907-1498  
Tuba ERSAL: 0000-0001-5419-3221  
Cumali YALÇIN: 0000-0002-5129-2977  
Bedrettin ORHAN: 0000-0003-3970-2344  
Ömer CANDAR: 0000-0001-7602-6926  
Sinem ÇUBUKÇU: 0000-0001-9623-8096  
Fazıl Çağrı HUNUTLU: 0000-0002-4991-9830  
Rıdvan ALİ: 0000-0001-6486-3399  
Vildan ÖZKOCAMAN: 0000-0003-0014-7398  
Fahir ÖZKALEMKAŞ: 0000-0001-9710-134X

Kronik Myeloid Lösemi (KML) BCR-ABL füzyon geninin ekspresyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Bu genin ürünü olan p210 peptidi, tirozin kinaz aktivitesi göstererek Philedelphia (Ph) pozitif hücre klonunun çoğalmasına neden olur<sup>1,2</sup>.

Ph kromozomunun keşfi modern genomik çağın başlangıcı sayılabilir. KML'nin moleküler temellerinin çözülmesi ile ilk moleküler hedefli tedavi ajanı imatinib geliştirilmiştir. Günümüzde KML için onaylanmış imatinib dışında beş tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) mevcuttur. Bunlar; 2. Jenerasyon Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib; 3. Jenerasyon Ponatinib ve Ekim 2021'de FDA onayı alan Asciminib'tir<sup>3</sup>.

Bosutinib, Ph(+) kronik faz KML hastalarında önceki TKİ tedavilerine dirençli/ intoleran hasta grubunda ve yeni tanı Ph(+) KML hastalarında onaylanmış 2. Jenerasyon SCR/ABL1 olmak üzere dual etkili bir oral TKİ'dir<sup>4</sup>. Etkinliği ve tolerabilitesi erişkin KML hastalarında geniş faz1/2 ve faz 3 klinik çalışmalar ile gösterilmiştir<sup>5</sup>. Diğer 2. ve 3. Kuşak TKİ'ler ile kıyaslandığında vasküler ve kardiyak olay bakımından daha düşük yan etki insidansı ile daha güvenli profile sahip olan Bosutinib'in ön planda ilk kullanımda gastrointestinal sistem ile alakalı, orta şiddette ve yönetilebilir yan etkileri mevcuttur<sup>6</sup>.

Bu çalışmada, kronik faz KML tanısıyla Bosutinib kullanan hastaların demografik özelliklerini, ilaç başlanma nedenlerini, tedaviyi kaçınıcı sırada aldıklarını, bunun tedavi yanıtına etkisini, tüm tedavi yanıtlarını ve yan etki profillerini gerçek yaşam verisi olarak değerlendirmeyi amaçladık.

## Materyal ve Metod

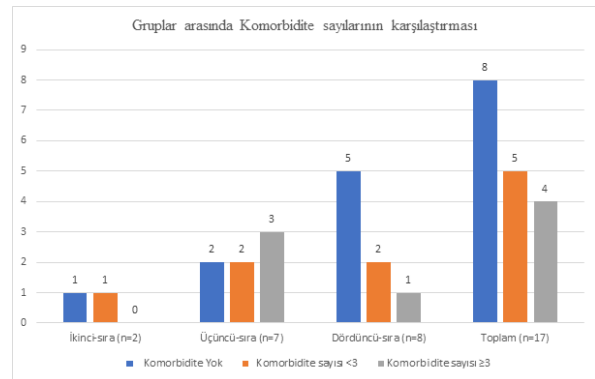
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 01.01.2018- 30.05.2022 tarihleri arasında Ph(+) kronik faz KML tanısıyla Bosutinib kullanan hasta dosyaları, 2011-KAEK-26/375 numaralı etik lokal etik kurul onayının ardından retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik özellikleri, komorbiditeleri, KML'ye yönelik önceki aldıkları tedaviler, bosutinib'in kaçınıcı sırada kullanıldığı, KML hastalığı ile takipte oldukları süre, tanı yaşları, bosutinib tedavisi süreleri, moleküler yanıtı ve yan etki profilleri kaydedildi. Bosutinibi kaçınıcı sırada aldıklarına göre alt grup analizleri yapıldı. Çoklu komorbidite açısından hastalar komorbiditesi olmayan, 3 komorbiditenin altında ve üstünde olanlar olarak gruplandırıldı. Moleküler yanıt değerlendirmesi RT-PCR ile BCR-ABL ölçümlerine göre ELN 2020<sup>1</sup> kriterlerine göre yapıldı. ELN 2006<sup>7</sup> kriterlerine göre hematolojik yanıt değerlendirildi.

Çalışmanın istatistikleri Mac için SPSS 26.0'da (Chicago, IL) yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama, standart hata, medyan, minimum ve maksimum değerlerle, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdelere verildi. Normal dağılımı belirlemek için Shapiro-Wilk

testi kullanıldı. Normal dağılıma uygun olan değişkenler için independent samples T-testi kullanılırken normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırması için Mann-whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Genel sağkalım, ilk tedavi başlanma tarihinden ölüm tarihine veya son takip muayenesine kadar ölçülmüştür. Hayatta kalma eğrileri Kaplan-Meier yöntemine göre çizildi.

## Bulgular

KML tanısı ile izlemde olan Bosutinib tedavisi ile takipli 17 (kadın/erkek: 9/8) hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı 66 (31-86) yıl iken KML tanısının koyulduğu yaşı 49 (24-76) yıl olduğu gözlemlendi. Eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde azalan sırayla hastalarda hipertansiyon (n=4), diyabet (n=3), koroner arter hastalığı (n=3), konjestif kalp yetmezliği (n=3), kronik köbrek yetmezliği (n=2), akciğer hastalığı (n=2), karaciğer sirozu (n=1), Behçet hastalığı (n=1), akromegali (n=1) ve tiroid kanseri (n=1) olduğu gözlemlendi. Toplamda sekiz hastada herhangi bir komorbidite yokken, beş hastada <3 komorbidite ve dört hastada ≥ 3 komorbidite olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında toplam komorbidite sayıları arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi (p=0,516, Tablo I, Şekil 1).



Şekil 1.

Bosutinib başlangıç sırası ile toplam komorbidite sayılarının karşılaştırması

Bosutinib tedavisine geçiş nedenleri karşılaştırıldığında, moleküler yanıt kaybı ve intolerans nedenleriyle yapılan geçişlerin gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği gözlemlendi (Tablo I).

Bosutinib tedavisi alan hastalardan dokuz hasta moleküler yanıt - dört hastada Major Moleküler Yanıt (MMY), beş hastada Derin Moleküler Yanıt (DMY) - MMY sağlanamayan sekiz hastadan üçünde tam hematolojik yanıt (THY) mevcuttu (Tablo-I).

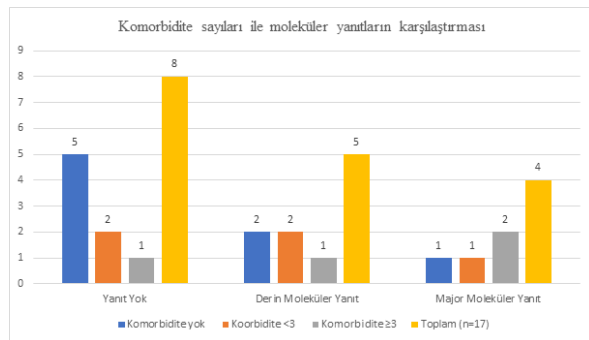
## KML Hastalarında Bosutinib Kullanımı

**Tablo I.** Bosutinib tedavisini ikinci, üçüncü ve dördüncü sıra alan hastaların verilerinin karşılaştırılması

	İkinci Sıra (n=2)		Üçüncü Sıra (n=7)		Dördüncü sıra (n=8)		Toplam (n=17)		p	
	mean±SD	Median (Min-Max)	mean±SD	Median (Min-Max)	mean±SD	Median (Min-Max)	mean±SD	Median (Min-Max)		
Yaş	82±5,66	82 78-86	65,71±18,41	76 31-80	57±13,14	53 42-81	63,53±16,45	66 31-86	0,141	
Cinsiyet (E/K)	0/2		4/3		4/4		8/9		0,351	
Tanı yaşı	73,5±3,54	73,5 71-76	55±17,14	55 27-72	43,38±11,38	45 24-58	51,71±16,32	49 24-76	0,039	
<b>Komorbiditeler, (n)</b>										
HT	0		3		1		4		0,271	
DM	0		2		1		3		0,563	
KAH	0		3		0		3		0,074	
KKY	0		3		0		3		0,074	
KBY	0		1		1		2		0,855	
KCS	0		1		0		1		0,468	
AC Hastalığı	0		1		1		2		0,855	
Behçet	0		0		1		1		0,550	
Tiroid CA	1		0		0		1		0,019	
Akromegali	0		1		0		1		0,468	
<b>Komorbidite sayısı, (n)</b>										
Yok	1		2		5		8		0,516	
<3	1		2		2		5			
≥3	0		3		1		4			
<b>Bosutinib Tedavisine Geçiş Nedeni</b>										
Yanıt Kaybı	1		4		5		10		0,943	
İntolerans	1		3		3		7		0,943	
Son FISH (%)	Negatif	1	0	4	60 (52-86)	5	40 (40-88)	10	52 (20-88)	0,781
	Pozitif	1	20	3	3	3	7	7		
Bosutinib Takip Süresi (Ay)	8,5±2,12	8,5 (7-10)	16±18,29	10 (1-53)	21,38±15,02	20 (4-40)	17,65±15,59	11 (1-53)	0,573	
Toplam Takip Süresi (Ay)	107±113,14	107 (27-187)	133,29±69,03	104 (54-252)	168,38±97,6	188,5 (32-281)	146,71±85,23	104 (27-281)	0,600	
Derin Moleküler Yanıt (n)	0		3		2		5		0,429	
Majör Moleküler Yanıt (n)	0		1		3		4			
Tam Hematolojik Yanıt (n)	2		4		6		12			
İshal	Grade 1: 0		Grade 1: 1		Grade 1: 5		Grade 1: 6		0,088	
	Grade 2: 0		Grade 2: 2		Grade 2: 1		Grade 2: 3			
	Grade 4: 2		Grade 4: 3		Grade 4: 0		Grade 4: 5			
Allerji	0		1		0		1		0,468	
Ödem	0		0		1		1		0,550	
Plevral Effüzyon	0		1		0		1		0,468	

Mean: ortalama, SD: standart sapma, E: Erkek, K: kadın, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, AC: Akciğer, CA: Kanser, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, FISH: Floresan i-situ hibridizasyon

Moleküler yanıt ve komorbidite sayıları karşılaştırıldığında  $\geq 3$  komorbiditesi olan dört hastanın üçünde moleküler yanıt olduğu gözlemlendi (Şekil 2).



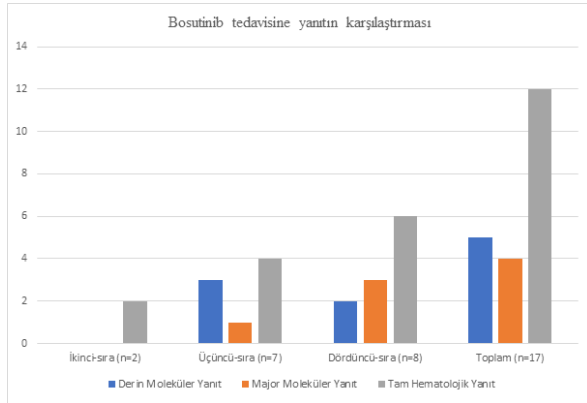
**Şekil 2.**

*Komorbidite sayıları ile moleküler yanıtların karşılaştırılması*

Yan etki profili değerlendirildiğinde beş hastada grade 4 diyare ortaya çıktı ancak hiçbir hastada diyare nedeniyle ilaç tümüyle kesilmedi. Diyaresi olan hastalar destek tedavileri, Bosutinib'e ara verme ve sonrasında 300 mg/gün dozuyla başlayıp önerilen 500 mg/gün doza çıkılarak yönetildi. Bu şekilde doz reduksiyonu yapılarak kademeli şekilde tekrar bosutinib başlanan beş hastamız vardı (Şekil 3).

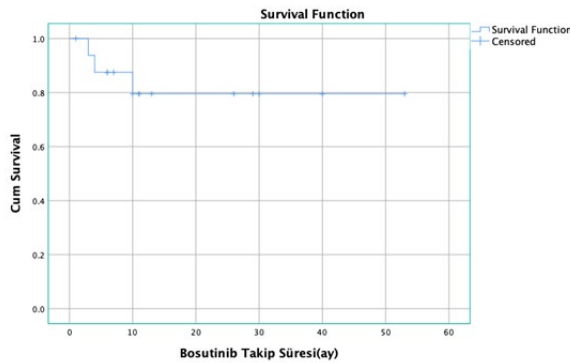
Bir hastada diyare ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği, bir hastada grade 1 ödem, bir hastada grade 1 allerjik reaksiyon ve bir hastada da plevral efüzyon ortaya çıktı.

Bir önce kullanılan TKİ'ye yanıtızlık nedeniyle on hastada, intolerans nedeniyle de yedi hastada bosutinib tedavisine geçildi. İki hastada ikinci sıra, yedi hastada üçüncü sıra ve 8 hastada dördüncü sıra Bosutinib tedavisi kullanıldı.



Şekil 3.

Bosutinib tedavisinin başlanma durumuna göre yanıtlı olguların karşılaştırması



Şekil 4.

Hastaların genel sağ kalımı  $43,38 \pm 4,98$  ay (%95 GA: 33,62 – 53,16 ay) olarak gözlemlendi.

İkinci sıra kullanan iki hastanın (Kadın/Erkek:2/0) yaş ortalaması  $82,0 \pm 5,66$  yıl, tanı yaşı ortalaması ise  $73,5 \pm 3,54$  yıldır. KML tanısıyla takipli oldukları süre ortalama 107 ay (min-max: 27-187), tedavi süresi ortalama  $8,5 \pm 2,12$  aydır. İki hastada da majör moleküler yanıt elde edilemedi, ortalama 8,5 ay bosutinib kullanımı ile BCR-ABL'de ortalama %85 oranında düşüş mevcuttu. İki hastada da tam hematolojik yanıt mevcuttu. Her iki hastada tedavi başlangıcında grade 4 diyare ve bir hastada diyareye bağlı prerenal akut böbrek yetmezliği gelişti (Tablo-I). Üçüncü sıra kullanan yedi hastanın (Kadın/Erkek: 3/4) yaş ortalamaları  $65,71 \pm 18,41$  (min-max: 31-80), tanı yaşı  $55 \pm 17,14$  (min-max: 27-72) idi. KML tanısıyla takipli oldukları süre 104 ay (min-max: 54-252 ay), bosutinib ile tedavi süresi ortalama 10 (1-53 ay) aydır. Yanıt değerlendirmesinde dört hasta THY iken, moleküler yanıtlı dört hastadan üçünde DMY (MY 4.5), bir hastada MMY (MY 3.0) mevcuttu. Yan etki değerlendirmesinde, üç hastada grade 4 diyare, bir hastada alerjik cilt reaksiyonu ve bir hastada ise plevral efüzyon görüldü (Tablo-I).

Dördüncü sıra kullanan sekiz hastanın (Kadın/Erkek: 4/4) yaş ortalaması  $57 \pm 13,14$  yıl, tanı yaşı  $43,38 \pm 11,38$  yıldır. KML tanısıyla toplam takip süresi

188,5 ay (32-281 ay), bosutinib ile takip süresi ortalama 20 (min-max 4-40 ay) ay idi. Moleküler yanıtlı beş hasta (iki hastada DMY, üç hastada MMY) ve THY'li altı hasta mevcuttu. Bir hastada göz çevresinde ödem şikâyeti mevcuttu. KML tanısıyla en uzun süre takip edilen 2 hasta 23,4 yıl süre ile takip edilmiş olup bosutinib tedavisi ile en uzun süre takip edilen bir hasta 4,4 yıl süresince bosutinib tedavisi kullanılmaktaydı (Tablo-I).

Bosutinib tedavisinin kullanım sırasına göre moleküler ve hematolojik yanıtları Şekil 1'de karşılaştırıldı. Hastaların genel sağ kalımı  $43,38 \pm 4,98$  aydır (%95 GA: 33,62 – 53,16 ay, Şekil 2).

## Tartışma ve Sonuç

Bosutinib tedavisini ikinci, üçüncü ve dördüncü sıra kullanan hastaların kullanım, etki ve yan etki profiline karşılaştırdığımız çalışmamızda ikinci sıra kullanan iki hastamızda anlamlı bir moleküler yanıt gözlenmezken, üçüncü sıra kullanan dört hastada ve dördüncü sıra kullanan beş hastada moleküler yanıt olduğu gözlemlendi. Yan etki olarak diyare, alerjik cilt reaksiyonu, plevral efüzyon ve periorbital ödem gözlenen hiçbir hastada bu yan etkiler ilacın tümüyle kesilmesini gerektirecek düzeyde değildi.

İkinci sıra Bosutinib kullanan imatinib dirençli/intoleran 262 KML hastasının 5 yıllık analizinin yapıldığı bir çalışmada, %60 oranında majör sitogenetik yanıt ulaşılmış, %71 hastada bu yanıt beş yıl boyunca devam etmiştir<sup>6</sup>. Çalışmamızda ortalama 8,5 ay bosutinib kullanımı ile BCR-ABL'de ortalama %85 oranında düşüş mevcuttu ancak MMY elde edilemedi. Hastaların daha uzun süreli takip verileri ile değerlendirilmesi yanıtın yorumu açısından değerli olacaktır.

Üçüncü ve dördüncü sıra Bosutinib kullanan 112 hastanın dört yıllık izlemine değerlendiren bir çalışmada hastaların %40'ında majör sitogenetik yanıt ulaşıldığı ve %32'sinin dört yılın sonunda yanıtının devan ettiği gösterilmiştir<sup>8</sup>. Çalışmamızda üçüncü sıra bosutinib kullanan ve bosutinib ile ortalama 10 ay (1-53 ay) takip edilen grup ile dördüncü sıra Bosutinib alan ve ortalama 20 ay (4-40 ay) takip edilen grupta, daha önceki intolere olunan TKİ ile sağlanmış MMY'nin bosutinib tedavisi altında da devam ettiği gözlemlendi. Önceki TKİ'e yanıt kaybı ile bosutinibe geçilen hastalarda bosutinib tedavisi ile de MMY elde edilemedi (Tablo-I). COVID-19 pandemi döneminde hastaların tedavi uyumlarının bozulması bu tablonun oluşmasına katkı sağlamış olabilir.

Komorbidite sayısı ve moleküler yanıt ilişkisinin değerlendirilmesinde Claudiani ve ark.<sup>9</sup> çalışması ile uyumlu olarak  $\geq 3$  komorbiditesi olan dört hastanın üçünde majör moleküler yanıt olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak Bosutinib

## KML Hastalarında Bosutinib Kullanımı

tedavisinin çoklu komorbiditesi olan hastalarda güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabilceği saptandı.

Bosutinib tedavisi altında üç hastamız exitus oldu. Seksen-altı yaşındaki kadın hastamız kalça kırığı operasyonuna bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle kaybedilirken, 79 ve 68 yaşındaki iki erkek hastamız COVID-19 enfeksiyonu sonucu kaybedildi. Bosutinib tedavisi altında ortanca (min-max) 11 (1-53) ay takip edilen 17 hastanın üçü (%17,6) vefat etti. Claudani ve ark.<sup>9</sup> yaptığı çalışmada hastaların %13'ünün kaybedildiği raporlanmıştır. Bizdeki mortalite oranının daha yüksek olması toplam hasta sayısının daha az olmasından, hastaların Bosutinib'i nispeten daha geç basamaklarda kullanmasından ve COVID-19 pandemisi ilişkili artmış mortalite oranından kaynaklanıyor olabilir.

Bosutinib diğer ikinci ve üçüncü nesil TKI'lere göre, kardiyovasküler olaylar da dahil daha düşük yan etki profiline sahiptir. En yaygın olarak hafif ve yönetilebilir gastrointestinal yan etkileri olduğu raporlanmıştır<sup>5,6,10</sup>. Literatürle benzer şekilde çalışmamızda beş hastada grade 4 diyare meydana geldi. Hiçbir hastada diyare nedeniyle ilaç tamamen kesilmezken vakalar destek tedavisi, ilaca ara verilmesi ve sonrasında düşük doz başlanarak optimal doza çıkarılarak yönetildi.

Sonuç olarak; bosutinib tedavisi rutin pratikte ikinci sıra, üçüncü sıra ve dördüncü sıra kullanımda güvenli yan etki profili ve stabil moleküler yanıt sağlaması açısından KML hastalarında tercih edilebilir bir molekül olarak düşünülmelidir.

### Etik Kurul Onay Bilgisi

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 16 Haziran 2021  
Karar No: 2021-8/8

### Araştırmacı Katkı Beyanı

Fikir ve tasarım: T.G.K., V.Ö., F.Ö.; Veri toplama ve işleme: T.G.K., İ.E.P., T.E., C.Y., S.Ç., B.O., Ö.C., F.Ç.H.; Analiz ve verilerin yorumlanması: T.G.K., F.Ö., V.Ö., R.A.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: T.G.K., V.Ö., F.Ö.

### Destek ve Teşekkür Beyanı

Yazarların destek ve teşekkür beyanı yoktur.

### Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84
2. Chereda B, Melo JV. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S107-21
3. Pettit K, Rezazadeh A, Atallah EL, Radich J. Management of Myeloproliferative Neoplasms in the Molecular Era: From Research to Practice. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2022(42):1-19
4. Kota V, Brummendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Lipton JH, Kim D-W, An F, et al. Efficacy and safety following bosutinib dose reduction in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Leukemia Research*. 2021;111
5. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-7
6. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Dmoszynska A, Wong RS, Rossiev V, et al. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *American Journal of Hematology*. 2014;89(10):947-53
7. Baccarani M. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809-20
8. Brummendorf TH, Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Kim DW, Schafhausen P, et al. Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. *British Journal of Haematology*. 2015;172(1):97-110
9. Claudiani S, Janssen JJWM, Byrne J, Smith G, Blijlevens N, Raghavan M, et al. A retrospective observational research study to describe the real-world use of bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in the United Kingdom and the Netherlands. *European Journal of Haematology*. 2022;109(1):90-9
10. Khoury HJ, Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH. Practical management of toxicities associated with bosutinib in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Annals of Oncology*. 2018;29(3):578-87

