



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**HYGOR CASIMIRO MENDES DE OLIVEIRA**  
**LUÍS FÁBIO BARBOSA BOTELHO**

**USO DO RITUXIMAB PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DO ENXERTO  
CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA - RELATO DE DOIS CASOS CLÍNICOS E  
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

**João Pessoa - PB**

**Setembro de 2015**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**HYGOR CASIMIRO MENDES DE OLIVEIRA**  
**LUÍS FÁBIO BARBOSA BOTELHO**

**USO DO RITUXIMAB PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DO ENXERTO  
CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA - RELATO DE DOIS CASOS CLÍNICOS E  
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso, em formato de artigo científico (estilo Vancouver), apresentado como exigência parcial para a obtenção do diploma de conclusão de curso pela Faculdade de medicina da Universidade Federal da Paraíba, sob orientação do(a) Professor Me. Luís Fábio Barbosa Botelho.

**João Pessoa - PB**

**Setembro de 2015**

# USO DO RITUXIMAB PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO CRÔNICA - RELATO DE DOIS CASOS CLÍNICOS E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

## USE OF RITUXIMAB FOR THE TREATMENT OF CHRONIC GRAFT VERSUS HOST DISEASE – REPORT OF TWO CLINICAL CASES AND SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

Hygor Casimiro Mendes de Oliveira<sup>1</sup>, Luís Fábio Barbosa Botelho<sup>2</sup>

1. Acadêmico do 12<sup>o</sup> semestre do curso de medicina pela Universidade Federal da Paraíba
2. Hematologista, professor de hematologia da Universidade Federal da Paraíba

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) é um determinante significativo do desfecho e da qualidade de vida em pacientes sobreviventes do transplante alogênico de células hematopoiéticas. O *rituximab* demonstrou-se uma droga promissora para ser usada nos casos córtico-refratários e em córtico-dependentes. **OBJETIVO:** Realizar revisão sistemática de publicações dos últimos 6 anos sobre o papel do *Rituximab* na DECHc. Depois, relatar dois casos clínicos de pacientes com DECHc após transplante alogênico de células hematopoiéticas, onde um era refratário e o outro dependente da terapia de primeira linha e que fizeram uso da terapia de segunda linha com *Rituximab*. **MÉTODO:** Revisão sistemática da literatura dos últimos 6 anos e relato de dois casos clínicos de DECHc que usaram *Rituximab* em seu tratamento. **RESULTADOS:** Documentamos os benefícios do *Rituximab* como ferramenta para redução da dose de corticoides nos portadores de DECHc e sua utilidade nos casos em que a doença afeta pele, tecido musculoesquelético e mucosa oral. **CONCLUSÃO:** O uso do *rituximab* na DECHc córtico-refratária ou córtico-dependente tem eficácia considerável desde que os casos sejam bem selecionados. A droga é especialmente útil em casos em que a doença afete pele, tecidos músculo-esqueléticos e mucosa oral e desde que seja realizada antes que o tecido seja irreversivelmente lesionado. Entretanto, é necessário atentar-se para os riscos do medicamento, particularmente no que concerne ao risco de infecções.

**Palavras-Chave:** Anticorpos Monoclonais/uso terapêutico; Doença Enxerto-Hospedeiro/terapia; Doença Enxerto-Hospedeiro; Transplante de Medula Óssea; Anticorpos Monoclonais/toxicidade; Rituximab.

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** The chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is a significant determinant of the outcome and quality of life in patients that survived allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Rituximab* has shown itself as a promising drug to be used in steroid-refractory and steroid-dependent cases. **OBJECTIVE:** Conduct a systematic review of the published works in the last 6 years about the role of *Rituximab* in cGVHD. Afterwards, report two clinical cases of patients with cGVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation, where one case was steroid-refractory and the other one was steroid-dependent, and both of them did use second line therapy with *Rituximab*. **METHOD:** Conduct a systematic review of the literature of the last six years and report two cGVHD clinical cases that used *Rituximab* as therapy. **RESULTS:** It was documented the benefits of *Rituximab* as a tool for steroid sparing on cGVHD patients and its utility in cases affecting skin, musculoskeletal tissue and oral mucosa. **CONCLUSION:** *Rituximab* use in cGVHD steroid-refractory or steroid-dependent has a considerable efficacy since the cases are well selected. This drug is especially useful in cases where skin, musculoskeletal tissues and oral mucosa are affected and as long as it is used before irreversible lesions. However, it's necessary attention to the risks of the drug, particularly with regard to risk of infection.

**Key-Words:** Antibodies, Monoclonal/therapeutic use; Graft vs Host Disease/therapy; Graft vs Host Disease; Bone Marrow Transplantation; Antibodies, Monoclonal/toxicity; Rituximab.

## INTRODUÇÃO

A doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) é um determinante significativo do desfecho e da qualidade de vida em pacientes sobreviventes do transplante alogênico de células hematopoiéticas. Ela permanece como uma das maiores complicações deste tipo de transplante, ocorrendo em aproximadamente 50% dos pacientes submetidos e envolvendo múltiplos locais de acometimento<sup>1</sup>.

O diagnóstico dessa doença se baseia em critérios clínicos e resultados de biópsia, testes laboratoriais ou radiológicos, de acordo com o consenso do National Institute of Health (NIH). O mesmo consenso propôs ainda critérios para avaliação da gravidade da doença e seu nível de resposta ao tratamento, todos de grande utilidade na uniformização de resultados encontrados em estudos.<sup>2,3</sup>

Apesar de não compreendermos completamente a patogênese da DECHc, estudos sugerem que, dentre outras causas, as células B também estariam envolvidas. Elevados níveis de fator de ativação de células B, da família dos fatores de necrose tumorais, estão também associados com a ocorrência e severidade dessa doença. Assim, células B podem apresentar-se como alvo terapêutico, especialmente das formas refratárias a corticoides<sup>4</sup>.

O rituximab é anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra a proteína de superfície celular CD20 que induz lise e apoptose. Essa proteína é expressa na superfície de linfócitos B. Apesar de ter largo uso no tratamento de linfomas de células B e algumas doenças autoimunes, apresentou recentemente também eficácia na forma córtico-refratária da DECHc<sup>5</sup>.

Há três décadas a terapia de primeira linha para esta patologia é feita com o uso prolongado de corticóides e inibidores de calcineurina, apesar deste tratamento ter eficácia limitada e considerável toxicidade no longo prazo. O rituximab, por sua vez, é um agente atrativo para assumir importância terapêutica graças a seu perfil de toxicidade mais favorável e eficácia nas formas córtico-refratárias, além da sua capacidade de servir como agente poupador do uso de corticoides<sup>6</sup>.

## **OBJETIVOS**

**Primário:** Realizar uma revisão sistemática das publicações científicas dos últimos 6 anos sobre o papel do Rituximab na doença do enxerto versus hospedeiro córtico-refratária.

**Secundário:** Relatar dois casos clínicos de pacientes com doença do enxerto versus hospedeiro crônica após transplante alogênico de células hematopoiéticas, que eram refratários a terapia de primeira linha e que fizeram uso da terapia de segunda linha com Rituximab.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão sistemática que utilizará como elemento contextualizador o relato de dois casos clínicos. Constituindo-se então de uma pesquisa observacional transversal. Os dois casos foram acompanhados pelo serviço de hematologia do Centro Paraibano de Oncologia do período de junho de 2011 a maio 2015, na cidade de João Pessoa-PB. Foram registrados anamnese, exame físico e exames complementares que nortearam o diagnóstico de ambos os pacientes. Ambos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Para a revisão sistemática foram consultados artigos em bases de dados da Internet® (MEDLINE/PubMed) a partir dos descritores “Chronic graft versus host disease” e “Rituximab” ambos em [Title/Abstract], sendo incluído os artigos que preenchiam as seguintes condições: estar escrito em inglês e ter sido publicado nos últimos 6 anos (a partir do primeiro dia de 2009 até 25 de outubro). Foram excluídos todos os artigos que não se referiam ao papel do Rituximab no tratamento DECHc córtico-refratária.

## RELATO DE CASOS

### CASO 1

Paciente, masculino, 34 anos. Em janeiro de 2011 foi submetido a TMO alogênico aparentado em primeira remissão por LLA T de alto risco. Desenvolveu após retirada da ciclosporina DECHc de pele, fígado e mucosas. Tratado inicialmente com Prednisona 1mg/kg. Fez três tentativas de desmame, mas sempre com recorrência da doença em fígado e pele com doses perto de 0,25mg/kg, caracterizando quadro de córtico-dependência. Por necessidade de realizar cirurgia de correção de osteonecrose de cabeça fêmur, suspendeu, por conta própria, a Prednisona e não retornou em consulta por 2 meses. Em outubro de 2014 inicia quadro de febre diária, mialgia intensa e plaquetopenia. Investigado inicialmente para causas infecciosas, inclusive dengue, sem diagnóstico. Iniciado tratamento antibiótico de amplo espectro sem sucesso. Apresentava CPK de 1850U/dl e PCR = 134mg/dl, além de TGP = 345 U/dl. Solicitado parecer da hematologia que durante exame físico percebeu, além da dor muscular, restrição de movimentos em ombros com alterações esclerodérmicas em pele, levantando hipótese de DECHc crônico extenso de pele, fáscia e músculos. Foi solicitada RNM que revelou extensas áreas com sinal intermediário em T1 e hiperintenso em T2, sem efeito expansivo, exibindo impregnação leve pelo contraste, dispersos pelos músculos (ver imagem 1). Iniciado imediatamente pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia por 3 dias e melhora expressiva dos sintomas, sendo o paciente mantido com Prednisona 80mg/dia. Após alta hospitalar, realizado tratamento com Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/semana por 4 semanas em novembro de 2014 sem intercorrência, sendo a prednisona totalmente retirada após desmame em março de 2015. Paciente segue bem até o presente momento, sem corticoide e sem sinais de DECHc ativo.

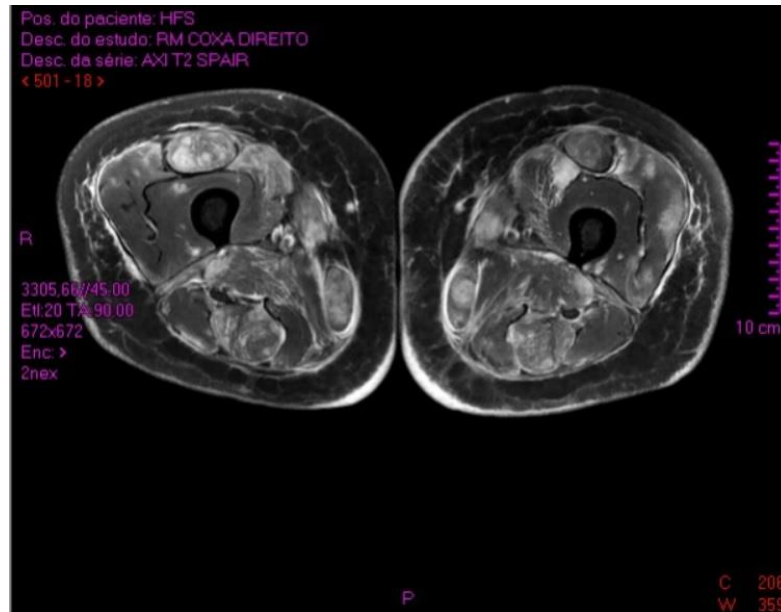


Imagem 1 – RNM ponderada em T2 do paciente do caso 1, demonstrando discreto edema no plano subcutâneo posterior das coxas e sinal hiperintenso, sem efeito expansivo e com discreta impregnação pelo meio de contraste, disperso pelos grupos musculares visualizados.

## CASO 2

Paciente, masculino, 45 anos, transplantado de medula óssea alogênico aparentado realizado há 14 anos por leucemia aguda bifenotípica. Apresentava DECHc de pele refratário, forma ulcerosa, com perda de barreira cutânea em pés e parte superior de ambas as pernas. Já havia feito tentativa de tratamento com ciclosporina, tacrolimus, prednisona, metotrexato, micofenolato de mofetila e alemtuzumab. Só sentia alívio com altas doses de corticoide tópico, mas à custa de infecções de repetição no local que causavam dor, odor fétido, e péssima qualidade de vida, que o impediam de exercer suas atividades habituais ou usar calçados fechados. Inicialmente, feito tentativa com talidomida, mas não obteve sucesso. Depois feito tentativa com dapsona, mas também sem sucesso. Foi então tentado novo ciclo de pulsoterapia com solumedrol 1g/dia por 3 dias com manutenção de prednisona 60mg/dia após. Embora não houve muita melhora do aspecto da lesão, paciente referiu melhora da dor no local e menos necessidade de troca de curativos e uso de pomadas locais. Optado por iniciar Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> 1x/semana por 4 semanas em novembro de 2014 associado a azatioprina 150mg/dia. Paciente apresentou rapidamente uma melhora sintomática nas lesões mais ulceradas, e, em fevereiro de 2015 já se



encontrava sem uso de corticoide. Hoje encontra-se ainda fazendo uso de Azatioprina com melhora gradativa das lesões e já havendo sinais de reepitelização, usando menos curativo e até alguns tipos de calçados que não ousava usar antes. Há programação de enxerto local. Aspecto da lesão antes de iniciar o Rituximab (Imagem 2); Aspecto da 2 meses após Rituximab e azatioprina (Imagem 3).



Imagem 2 – Lesões antes de iniciar o Rituximab e azatioprina no paciente do caso 2



Imagem 3 – Lesão após 2 meses de uso do Rituximab e azatioprina no paciente do caso 2

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Em nossos casos ficaram evidentes os benefícios da medicação. No Caso 1, estávamos diante de um paciente córtico-refratário e que já sofria de consequências ósseas do uso crônico de corticoides. Com o uso do Rituximab foi possível retirá-los da estratégia terapêutica e, portanto, todos os diversos efeitos adversos de uso

crônico, além de controlar a doença. No Caso 2, enfrentava-se uma DECHc de pele refratária à primeira linha e diversas outras medicações e que causava profundo impacto na qualidade de vida do paciente, mas que apresentou impressionante resposta ao rituximab. Se analisados de maneira independente, nossos relatos sugeririam possíveis benefícios de redução de dose da córtico-terapia e até mesmo de algumas respostas terapêuticas que a primeira linha não poderia alcançar. Como veremos adiante, os resultados encontrados nos casos relatados estão de acordo com os demonstrados nos estudos realizados nos últimos 6 anos.

Para realizar esta revisão sistemática 22 artigos foram coletados através do banco de dados MEDLINE/PubMed. Desses, 7 foram excluídos por não tratarem do uso do rituximab no tratamento da DECHc e um artigo foi excluído por discutir apenas profilaxia. No total foram utilizados 14 artigos para essa revisão. Ver imagem 4.

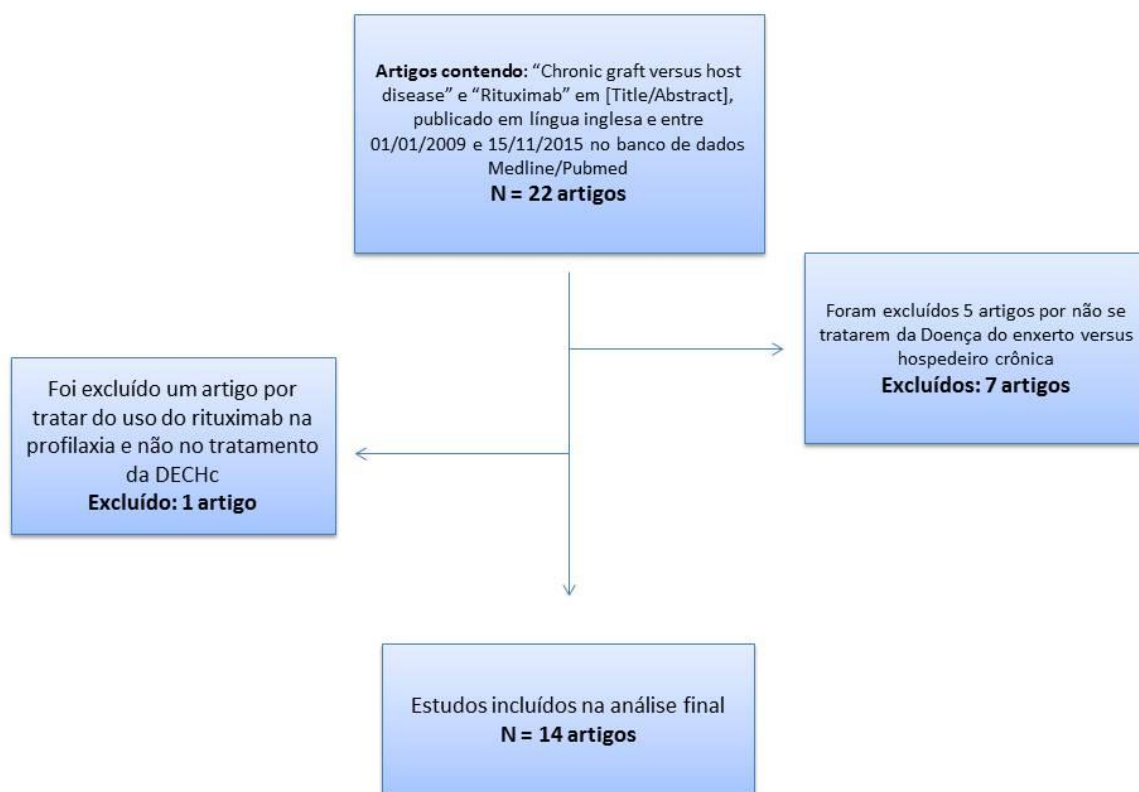


Imagem 4 – Fluxograma resumindo a triagem dos artigos dessa revisão sistemática.

Em uma metanálise realizada com 111 pacientes, Kharfan-Dabaja et al<sup>7</sup> demonstrou taxa de resposta global em 66% deles, onde o órgão mais responsivo foi a pele. Esse estudo evidenciou que o uso prolongado do Rituximab reduzia paulatinamente a área de superfície corporal das manifestações cutâneas, em especial as formas esclerodermoide e liquenoide. Concluiu ainda que o uso do rituximab contribuiu para a redução da dose da corticoterapia, demonstrando estudos que traziam reduções na dose de aproximadamente 80%, principalmente nos casos córtico-refratários de pele e mucosa. Entretanto, a maioria dos estudos anteriores a metanálise eram de casos individuais ou grupos muito pequenos, além disso não havia sido proposta pelo National Institute of Health (NIH) a padronização do diagnóstico e resposta terapêutica da DECHc, o que levava a taxas de respostas variadas ou órgão específicas<sup>4</sup>.

Posteriormente, Kim et al<sup>4</sup> utilizaram os critérios da NIH em um estudo de fase 2 envolvendo 37 pacientes com DECHc para avaliar a eficácia do Rituximab em seu tratamento, além de avaliar se haveria melhora da qualidade de vida. Foi encontrada resposta total ou parcial em 85,6% dos pacientes, onde mais uma vez a pele teve resultado destacável. Entretanto a mucosa oral e também tecidos musculoesqueléticos responderam bem, o que não foi bem reconhecido pela metanálise já exposta. Os autores do estudo acreditam que a diferença se deu pelo tempo em que o rituximab foi administrado, seus pacientes apresentavam média de 5 meses de quadro clínico contra 14 a 37 meses nos estudos anteriores, isso possivelmente permitiu salvar os tecidos antes que fossem irreversivelmente danificados. A resposta em outros órgãos como fígado, olhos e pulmão foi pobre, assim como na metanálise. O estudo demonstrou também que o uso do rituximab permite a redução da corticoterapia, o que ocorreu em 56,8% dos pacientes, entretanto, não conseguiu demonstrar melhora significativa em escores de qualidade de vida dos pacientes.

Van Dorp et al<sup>8</sup> em um estudo com 18 pacientes encontrou resposta em 61% dos pacientes, onde o órgão mais responsivo foi a pele, 50% conseguiu redução de dose de corticoides, 22% conseguiu eliminar a medicação de seu tratamento. Teshima et al<sup>9</sup> avaliaram 7 pacientes em uso de rituximab, 3 obtiveram resposta parcial, 3 estabilizaram a doença e 1 continuou com a doença progressiva. Os órgãos mais

responsivos foram pele, mucosa oral e também houve melhora nos casos de anemia hemolítica autoimune e trombocitopenia. Entretanto, as lesões severas de pele, fáscia e olhos não responderam.

Solomon et al<sup>6</sup> buscaram através de ensaio clínico de fase II composto por 25 pacientes com DECHc extensa, observar o efeito de iniciar o tratamento da doença com rituximab já aliado a corticoterapia. Seu objetivo era confirmar a hipótese de que com a terapêutica associada desde o início seria possível atingir eficácia semelhante sem precisar expor o paciente às doses usuais de corticoides. A maioria de seus pacientes eram compostos de DECHc moderada a grave pelos critérios do NIH. Vinte e dois pacientes dos 25 responderam (88%), destes 17 chegaram a descontinuar o uso de corticoides. Entretanto, após em média 166 dias a DECHc recorreu em 7 pacientes e foi preciso reintroduzir a corticoterapia. Após 27 meses de acompanhamento 82% sobreviveram ao tratamento.

Entretanto, o uso do rituximab também traz seus riscos. Além do principal efeito colateral agudo, que ocorre durante a infusão venosa e da hipogamaglobulinemia persistente que pode ocorrer em até 70% dos pacientes que fazem uso da mesma, Mclver et al<sup>10</sup> realizaram um trabalho para avaliar as complicações mais tardias do medicamento. O estudo chamou atenção para os potenciais riscos da administração do rituximab nos primeiros seis meses após o transplante alogênico de células hematopoiéticas com células T depletadas. Ao analisar 95 pacientes que sobreviveram ao transplante após 6 meses de sua realização, o estudo demonstrou que dos 17 que receberam o rituximab nos primeiros seis meses, 16 apresentaram neutropenia. Destas, 14 foram severas e prolongadas, durando até 10 meses. 12 destes neutropênicos foram internados por graves infecções e seis dos mesmos foram a óbito. Em contraste, aqueles que receberam a droga após um ano de transplante demonstraram apenas neutropenia moderada, após 3 a 5 meses de tratamento, e que duravam apenas 10 a 20 dias. Assim, o trabalho recomendou a não utilização do rituximab nos primeiros seis meses de transplante alogênico de células hematopoiéticas com células T depletadas.

Resultados importantes também foram verificados por Kim et al<sup>4</sup> onde 8 de seus 37 pacientes que iniciaram o estudo faleceram por complicações infecciosas, incluindo pneumonia e sepse. Nesse estudo não foi referido que os transplantes

passaram por depleção de células T. Os autores do estudo, entretanto, não conseguiram determinar se a causa foi o uso do rituximab ou dos corticoides que eram administrados simultaneamente. Sugeriram realizar administração desta droga sempre com cuidadosa monitorização de possíveis infecções e uso de imunoglobulina profilática. É possível que esse problema seja amenizado com o uso de Rituximab em doses menores que as usuais. Os autores citam o trabalho de Von Bonin et al que relataram resposta na DECHc usando 50mg/m<sup>2</sup> de Rituximab, porém entre os estudos que se seguiram e que foram avaliados nessa revisão, nenhum utilizou o Rituximab sozinho e em doses menores que a usual.

Gutiérrez-Aguirre et al<sup>11</sup> estudou 15 pacientes em uso de Rituximab e alemtuzumab simultaneamente com ambos em baixas doses. Seu objetivo era determinar a eficácia e a segurança desta estratégia terapêutica: reduzir o número circulante de linfócitos B e T ao mesmo tempo. 67% obtiveram resposta parcial e 33% resposta completa. Após 90 dias, três pacientes tiveram recorrência da DECHc mas voltaram a responder a um novo ciclo das drogas. A incidência de infecção nesse estudo foi de 67%, apesar de apenas uma delas ter sido grave, tratou-se de uma pneumonia por *Rhodococcus equi* que levou o portador a óbito. Após 365 dias apenas 5 pacientes persistiam sendo monitorados. Os autores referiram que seria necessário um acompanhamento mais longo para definir melhor a segurança dessa estratégia.

Em um trabalho mais recente Arai et al<sup>12</sup> avaliaram 64 pacientes com esclerose cutânea por DECHc, onde 31 receberam uso do Imatinib e 33 Rituximab. O objetivo era avaliar quantos atingiriam uma resposta significativa em 6 meses. No início do estudo os pacientes tinham em média um ano de instalação de doença. Apenas 7 pacientes (21%) dentre os em uso do Rituximab demonstraram resposta significativa. Somente 10 pacientes (32%) responderam satisfatoriamente ao Imatinib. A conclusão do trabalho foi de encontro aos publicados anteriormente e levou o seus autores a recomendarem o desvio de foco das pesquisas para outras formas terapêuticas de esclerose cutânea por DECHc. Esse foi o único dos trabalhos com uma amostra considerável, dada a raridade dessa doença, a discordar quanto a eficácia do Rituximab para o tratamento da DECHc cutânea.

Pelo exposto, fica evidente que existem benefícios do uso do Rituximab na DECHc, principalmente através da sua capacidade de reduzir as doses de corticóides usadas no tratamento dessa doença, e portanto os malefícios do uso crônico classe de medicação, e também através da potencial eficácia da medicação em casos de DECHc de pele, tecido musculoesquelético e mucosa oral. A droga mostra-se então como uma importante opção de segunda linha. Entretanto, não é possível definir com suficiente precisão a proporção desses benefícios devido a falta de nível de evidência, uma vez que os trabalhos são produzidos com amostras pequenas e não existem, por exemplo, estudos clínicos de casos randomizados controlados. Desta maneira, são necessários mais estudos para melhor definirmos o papel da droga e seu uso deve ser feito de maneira particularizada, pesando os benefícios e malefícios que podem ocorrer em cada caso.

## **CONCLUSÃO**

Concluimos que o Rituximab pode ser útil em casos selecionados. A droga se comporta melhor nos pacientes que são portadores de DECHc cutânea, oral e musculoesquelética e é mais segura naqueles pacientes com mais de 6 meses de transplante alogênico de células hematopoiéticas com células T depletadas. Sendo particularmente eficaz naqueles casos em que não houve destruição irreversível dos tecidos. Além disso traz o benefício de reduzir as doses elevadas de corticoide que são usualmente empregadas no tratamento desta doença. Entretanto, a droga parece trazer um risco considerável de infecção o que faz necessário monitoramento cuidadoso e realização de esquemas profiláticos nesses pacientes.

## **Referências**

1. Inamoto Y, Flowers M. Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. *Current Opinion in Hematology*. 2011;18(6):414-420.
2. Filipovich A, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard J, Lee S et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria

- for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11(12):945-956.
3. Pavletic S, Martin P, Lee S, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen E et al. Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(3):252-266.
  4. Kim S, Lee J, Jung C, Min C, Cho B, Shin H et al. Weekly rituximab followed by monthly rituximab treatment for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: results from a prospective, multicenter, phase II study. *Haematologica*. 2010;95(11):1935-1942.
  5. Bates JS, Engemann AM, Hammond JM. Clinical utility of rituximab in chronic graft-versus-host disease. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2009; 43(2):316-21.
  6. Solomon S, Sizemore C, Ridgeway M, Zhang X, Smith J, Brown S et al. Corticosteroid-Free Primary Treatment of Chronic Extensive Graft-versus-Host Disease Incorporating Rituximab. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(9):1576-1582.
  7. Kharfan-Dabaja M, Mhaskar A, Djulbegovic B, Cutler C, Mohty M, Kumar A. Efficacy of Rituximab in the Setting of Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(9):1005-1013.
  8. van Dorp S, Resemann H, te Boome L, Pietersma F, van Baarle D, Gmelig-Meyling F et al. The immunological phenotype of rituximab-sensitive chronic graft-versus-host disease: a phase II study. *Haematologica*. 2011;96(9):1380-1384.

9. Teshima T, Nagafuji K, Henzan H, Miyamura K, Takase K, Hidaka M et al. Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2009;90(2):253-260.
10. McIver Z, Stephens N, Grim A, Barrett A. Rituximab Administration within 6 Months of T Cell-Depleted Allogeneic SCT is Associated with Prolonged Life-Threatening Cytopenias. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2010;16(11):1549-1556.
11. Gutierrez-Aguirre C, Cantu-Rodriguez O, Borjas-Almaguer O, Gonzalez-Llano O, Jaime-Perez J, Solano-Genesta M et al. Effectiveness of subcutaneous low-dose alemtuzumab and rituximab combination therapy for steroid-resistant chronic graft-versus-host disease. *Haematologica.* 2011;97(5):717-722.
12. Arai S, Pidala J, Pusic I, Chai X, Jaglowski S, Khera N et al. A randomized phase II crossover study of imatinib or rituximab for cutaneous sclerosis after hematopoietic cell transplantation. *Clinical Cancer Research.* 2015.