

# Treatment of refractory chronic graft-versus-host disease with interleukin-2

Ivan S. Moiseev, E.A. Burmina, Olga V. Pirogova, Olga A. Slesarchuk, Sergej N. Bondarenko, Boris V. Afanasyev  
R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantation, First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Ivan S. Moiseev  
E-mail: moisiv@mail.ru

## Introduction

Refractory or relapsed chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is the complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HCT) that significantly affects life quality, may be associated with morbidity and mortality and has limited treatment options. After promising results from Dana-Farber Cancer Institute about treatment of steroid-refractory cGVHD with interleukin-2 (IL-2) [1] and a number of in vitro studies, we commenced a pilot trial of IL-2 in this group of patients (pts). Patients and methods: 16 adult pts (median age 22, range 16-51 y.o.) with refractory cGVHD were enrolled. Six pts were on steroids upon inclusion. 11 patients had severe (NIH) cGVHD, 6, moderate. Eight pts developed bronchiolitis obliterans (BO). Pts received IL-2 as subcutaneous injections (1 MIU 3 times a week) and continued other cGVHD treatments (a median of 2 medications, range 1 to 3). Median duration of treatment was 2,5 months (range 1 to 8 months). Response was assessed by physician assessment (clinical response), improvement in NIH scores and Karnofsky score. Any objective positive response was defined as improvement, in either NIH or Karnofsky scores. Results: Partial clinical response was observed in 5 pts, complete response in 2 pts with overall response of 44%. 4/6 patients discontinued steroids and 2 patients with complete response discontinued all cGVHD medications.

In general, there was an improvement of Karnofsky Index in 25% of cases (median change 0%, range -20 to +20%), reduction in NIH severity scores in 37.5% of pts (median change 0, range -8 to +5), stable %FEV1 level (mean change -2, range -22 to +17%), and any objective response in 44% of pts. There were no statistically significant clinical predictive parameters for the response. During the treatment, there was a median of 1 bacterial infection (range 0-3), 0 opportunistic viral (range 0-2), 0 invasive fungal (range 0-1) infectious episodes. Non-relapse mortality was 12% (2 pts) over a median 21-month follow-up. Conclusion: Our preliminary data indicate that a proportion of patients respond well to IL-2 therapy, but absence of clinical predictive parameters for response requires further studies to elucidate biomarkers to predict response.

## References.

1. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2011; 365 (22): 2055-66.

## Keywords

Graft-versus-host disease, chronic, treatment, interleukin 2.

# Лечение интерлейкином-2 рефрактерной хронической реакции трансплантат-против-хозяина

Иван С. Моисеев, Бурмина Е. А., Ольга В. Пирогова, Ольга А. Слесарчук, Елена И. Дарская, Сергей Н. Бондаренко, Борис В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

## Введение

Рефрактерная или рецидивирующая хроническая реакция «трансплантат-против-хозяина» (хрРТПХ) – это осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которое значительно снижает качество жизни, может быть связано с повышенным риском инфекционных заболеваний и летальности и представляет трудности в лечении. После обнадеживающих результатов из Dana-Farber Cancer Institute о лечении стероид-рефрактерной хрРТПХ с помощью интерлейкина-2 (ИЛ-2) [1] и ряда преклинических исследований, мы провели пилотное исследование ИЛ-2 в этой группе пациентов. Пациенты и методы: 16 взрослых пациентов (медиана возраста – 22 года, диапазон 16-51) с рефрактерной хрРТПХ были включены в исследование. 6 пациентов получали терапию стероидами на момент включения. У 11 пациентов была тяжелая (НИН критерии) хрРТПХ, у 6 – средней тяжести. У 8 пациентов был облитерирующий бронхиолит (ОБ). Пациенты получали ИЛ-2 3 раза в неделю по 1 млн. МЕ наряду с предшествующей терапией хрРТПХ (в среднем, 2 других препарата, диапазон 1-3). Медиана продолжительности лечения составила 2.5 месяца (диапазон 1-8 месяцев). Ответ оценивался лечащим врачом (клинический ответ), по наличию уменьшения баллов хрРТПХ НИН и улучшению индекса Карновского. «Любой объективный ответ» определялся как уменьшение суммы баллов хрРТПХ НИН или улучшение индекса Карновского. Результаты: Частичный клинический ответ наблюдался у 5 пациентов, полный клинический ответ был у 2 пациентов, а общий процент ответа – 44%. 4/6 пациентам после терапии удалось отменить стероиды и 2 пациента с полным ответом прекратили прием всех препаратов для лечения хрРТПХ. Улучшение индекса Карновского

наблюдалось у 25% пациентов (медиана изменения 0%, диапазон от -20% до +20%), редукция суммы баллов НИН оценки хрРТПХ наблюдалась у 37.5% пациентов (медиана изменения 0, диапазон от -8 до +5), а также не наблюдалось улучшения среднего ОФВ1 в группе (среднее изменение -2%, диапазон от -22% до +17%). Таким образом, «любой объективный ответ» наблюдался у 44% пациентов. Partial clinical response was observed in 5 pts, complete response in 2 pts with overall response of 44%. Не было выявлено клинических предикторов ответа. В период лечения у пациентов развились в среднем 1 (диапазон 0-3) бактериальная, 0 оппортунистических вирусных (диапазон 0-2) и 0 инвазивная грибковая (диапазон 0-1) инфекция. С медианой наблюдения 21 месяц, безрецидивная летальность составила 12% (2 пациента). Заключение: Наши предварительные данные свидетельствуют о том, что часть пациентов имеет хороший ответ на терапию ИЛ-2, но, учитывая отсутствие клинических предикторов ответа, требуются дополнительные исследования для выявления биомаркеров, которые позволили бы выделить группу пациентов с наибольшей вероятностью ответа.

## Литература

1. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2011; 365 (22): 2055-2066.

## Ключевые слова

Реакция «трансплантат против хозяина», хроническая, лечение, интерлейкин-2.