

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-50-56



# Факторы риска развития дифференцировочного синдрома у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом

А.А. Семенова, В.В. Троицкая, И.В. Гальцева, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

**Контакты:** Арина Аркадьевна Семенова [arinasemenova69@gmail.com](mailto:arinasemenova69@gmail.com)

Дифференцировочный синдром (ДС) – тяжелое осложнение острого промиелоцитарного лейкоза и его лечения, являющееся одной из причин высокой ранней летальности. Схожесть клинических проявлений ДС и других осложнений, которые могут развиваться на фоне терапии острого промиелоцитарного лейкоза, затрудняет диагностику ДС. При этом несвоевременное начало терапии ДС глюкокортикостероидными гормонами может привести к гибели пациента. Единственный принятый фактор риска развития ДС – инициальный лейкоцитоз. Специфические маркеры, подтверждающие ДС, на сегодняшний день пока не обнаружены. В ряде исследований показано, что у пациентов с диагностированным ДС чаще обнаруживали экспрессию на опухолевых клетках CD56, CD54, CD2, CD15, CD13, маркеров незрелых гранулоцитов,  $\beta$ 2-интегринов. Воздействие третиноина повышало экспрессию хемокиновых рецепторов, хемокинов и цитокинов опухолевыми клетками и эндотелием сосудов. Влияние, оказываемое биологическими особенностями атипичных промиелоцитов на систему свертывания, позволяет предположить наличие ассоциации состояния гемостаза с развитием ДС. Однако ценность перечисленных маркеров в качестве предикторов или признаков ДС еще нуждается в проверке, особенно когда речь идет о нехимиотерапевтическом лечении острого промиелоцитарного лейкоза триоксидом мышьяка.

**Ключевые слова:** острый промиелоцитарный лейкоз, триоксид мышьяка, дифференцировочный синдром

**Для цитирования:** Семенова А.А., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Факторы риска развития дифференцировочного синдрома у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом. Онкогематология 2023;18(3):50–6. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-50-56

## Risk factors for a differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia

A.A. Semenova, V.V. Troitskaya, I.V. Galtseva, E.N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

**Contacts:** Arina Arkadevna Semenova [arinasemenova69@gmail.com](mailto:arinasemenova69@gmail.com)

Differentiation syndrome (DS) is a severe complication of acute promyelocytic leukemia and its treatment, which is one of the causes of high early mortality. The similarity of clinical manifestations of DS and other complications that may develop during acute promyelocytic leukemia therapy makes it difficult to diagnose DS. At the same time, untimely initiation of DS therapy with glucocorticosteroids can lead to the patient's death. The only generally accepted risk factor for DS is initial leukocytosis. Specific markers confirming DS have not yet been found. A number of studies show that in patients with diagnosed DS, the expression of CD56, CD54, CD2, CD15, CD13, markers of immature granulocytes,  $\beta$ 2-integrins was more often found on blast cells. Exposure to tretinoin increased the expression of chemokine receptors, chemokines, and cytokines by blast cells and vascular endothelium. The influence exerted by atypical promyelocytes, due to their biological characteristics, on the coagulation system suggests an association between hemostasis state and DS development. However, the value of the above markers as predictors or signs of DS still needs to be tested, especially when it comes to non-chemotherapeutic treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide.

**Keywords:** acute promyelocytic leukemia, arsenic trioxide, differentiation syndrome

**For citation:** Semenova A.A., Troitskaya V.V., Galtseva I.V., Parovichnikova E.N. Risk factors for a differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(3):50–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-50-56

## Введение

Использование триоксида мышьяка (ATO) и третиноина (ATRA) для нехимиотерапевтического лечения пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) позволяет достичь высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости. В зависимости от количества лейкоцитов в дебюте выделяют 2 группы пациентов с ОПЛ: низкого риска, когда количество лейкоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ , и высокого риска – с лейкоцитозом более  $10 \times 10^9/\text{л}$ . Как правило, у пациентов с лейкоцитозом показатели общей выживаемости ниже, чем у пациентов группы низкого риска – 73 и 100 % соответственно, по данным НМИЦ гематологии [1, 2]. Это является следствием высокой ранней летальности пациентов группы высокого риска – 34,3 %, по данным Н. Zhao и соавт. [3], 24 %, по данным N. Davey и соавт. [4].

Одна из причин ранней летальности – дифференцировочный синдром (ДС) – специфическое осложнение дифференцирующей терапии ATO и/или ATRA, в основе которого лежит чрезмерно быстрое созревание опухолевых клеток, приводящее к системному воспалительному ответу и полиорганной недостаточности [5, 6]. Частота развития ДС, по данным разных исследовательских групп, колеблется от 2 до 48 %.

Столь значимый разброс частоты ДС может объясняться 3 причинами [7–11]. Во-первых, ATO и ATRA вызывают дифференцировку и апоптоз опухолевых промиелоцитов, а также распад белка PML-RARA без прямого цитостатического воздействия [12, 13]. Поэтому отсутствие или минимальное использование цитостатических препаратов в начале лечения в протоколах, содержащих ATO, объясняет большую частоту развития ДС [14].

Во-вторых, существуют различные подходы к назначению глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) для профилактики ДС: от ежедневного введения всем пациентам вне зависимости от инициального лейкоцитоза до назначения только при развитии ДС. Также в этих исследованиях отличаются дозы ATRA (25 и 45 мг/м<sup>2</sup>), дозы и препараты ГКС, в связи с чем сопоставить эффективность того или иного подхода к профилактике трудно [14–16]. Единственная попытка сравнения эффективности различных схем профилактики ДС была предпринята в исследовании, включившем 2 сопоставимые группы пациентов, которым проводили терапию по программе AIDA. Было показано, что в группе, в которой всем пациентам вне зависимости от лейкоцитоза в дебюте выполняли профилактику преднизолоном (0,5 мг/кг/сут перорально в течение 15 дней), отмечалась более низкая частота развития тяжелого ДС, чем в группе, в которой профилактику дексаметазоном (2,5 мг/м<sup>2</sup>/12 ч внутривенно в течение 15 дней) проводили только пациентам с лейкоцитозом более  $5 \times 10^9/\text{л}$  (11,3 и 16,6 % соответственно;  $p = 0,07$ ) [11]. Однако летальность, связанная с ДС, в этих группах была одинаковой (1,4 и 1,2 % соответственно;  $p = 1$ ) [5].

В-третьих, трудность диагностики ДС заключается в отсутствии специфических клинических и лабораторных признаков, позволяющих отличить ДС от других осложнений ОПЛ и его лечения. Несвоевременное начало терапии ДС приводит к развитию несовместимых с жизнью состояний, поэтому назначение ГКС при малейшем подозрении на ДС является обоснованным [6]. Единственным общепринятым фактором риска развития ДС является инициальный лейкоцитоз  $>10 \times 10^9/\text{л}$  [2, 11]. В ряде исследований указано на наличие ассоциации микрогранулярного варианта морфологии опухолевых клеток *bcr3* изоформы *PML-RAR $\alpha$* , мутации *FLT3-ITD* с инициальным лейкоцитозом, и следовательно, с высокой частотой развития ДС [11, 17–20]. Такие факторы риска, как повышение уровня креатинина, лактатдегидрогеназы, низкий уровень антитромбина III, экспрессия молекул адгезии, немиелоидных маркеров на опухолевых клетках и др., либо не подтверждаются в повторных исследованиях, включающих большее число пациентов, либо их роль как факторов риска не оценивалась среди пациентов, получавших нехимиотерапевтическое лечение.

## Патогенез, диагностика и лечение дифференцировочного синдрома

Основой развития ДС являются созревающие атипичные промиелоциты, так как при их отсутствии, например после достижения ремиссии ОПЛ или во время использования ATRA для лечения отличных от ОПЛ онкологических заболеваний, не было зафиксировано случаев этого осложнения [9, 10, 21]. Клиническая картина ДС в общей сложности обусловлена 2 процессами: увеличением проницаемости эндотелия и высвобождением провоспалительных цитокинов. Первое вызвано увеличением адгезии опухолевых клеток друг к другу и эндотелию на фоне повышения экспрессии LFA-1, ICAM-1, ICAM-2 и VLA-4. Кроме этого, на дифференцирующихся клетках в активной форме экспрессируются  $\beta$ 2-интегрины, позволяющие в том числе без воздействия цитокинов и хемокинов усиливать адгезию промиелоцитов к эндотелию [22, 23]. Также повреждению эндотелия и повышению проницаемости сосудов способствует высвобождение катепсина G, матриксных металлопротеиназ и нейтрофильной эластазы [24, 25]. Покинув сосудистое русло, дифференцирующиеся клетки инфильтрируют легкие, печень, селезенку, лимфатические узлы, почки, кожу, серозные оболочки, вызывая нарушение функции органов [10]. С другой стороны, происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1 $\beta$ , -6, -8, фактор некроза опухоли- $\alpha$  с последующим развитием синдрома системной воспалительной реакции [26]. Сочетание этих 2 процессов определяет развитие у пациентов артериальной гипотензии, снижения перфузии органов и, как следствие, полиорганной недостаточности [22–24, 26].

Близость патогенеза ДС и других осложнений как самого ОПЛ, так и его терапии, таких как септический

шок, острое повреждение легких, связанное с трансфузией (TRALI-синдром), пневмония, отек легких, приводит к схожести клинических проявлений этих состояний. Клиническая картина ДС обычно включает одышку, лихорадку, увеличение массы тела более чем на 5 кг, гипотензию, острое почечное повреждение, отеки, плевральный или перикардиальный выпот, легочные инфильтраты по данным рентгенологического исследования [11]. Кроме того, описаны единичные случаи ДС с диффузным альвеолярным кровотечением, синдромом Свита, миоперикардитом. Авторы объясняют атипичность проявлений ДС профилактикой ГКС [27–29]. Наличие 3 и более признаков и отсутствие других причин, объясняющих описанные клинические проявления, позволяют верифицировать ДС [11]. При наличии 3 клинических признаков устанавливают ДС средней степени тяжести, при 4 и более – тяжелой степени [11, 21, 30].

При этом при появлении хотя бы одного признака ДС начало терапии ГКС обосновано из-за возможности развития осложнений, приводящих к смерти. Одновременно проводят мероприятия, направленные на диагностику и лечение других синдромов, возможно, вызвавших данную симптоматику [6]. В случае развития ДС тяжелой степени, значительной выраженности одного из симптомов или отсутствия эффекта от проводимой терапии ГКС возможна временная отмена АТРА и АТО до купирования проявлений ДС [30]. Если же ДС сопровождается нарастанием количества лейкоцитов и отсутствует ответ на терапию ГКС, целесообразно проведение циторедукции с помощью химиопрепаратов – гемтузумаба озогамидина или гидроксикарбамида [1, 14].

### Факторы риска развития дифференцировочного синдрома

Отмечено, что у пациентов группы высокого риска выше вероятность развития ДС, в связи с чем этим пациентам показана профилактическая терапия ГКС и циторедуктивная терапия [1]. Не совсем однозначна ситуация с лейкоцитозом, развившимся в течение индукционной терапии, так как не каждое увеличение количества лейкоцитов сопровождается возникновением ДС. Назначение ГКС в таком случае остается дискуссионным, так как использование этих препаратов сопряжено с развитием порой тяжело купируемых осложнений, таких как инфекции, в том числе грибковые, гипергликемия, артериальная гипертензия, вторичная надпочечниковая недостаточность, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [13]. Кроме этого, одним из побочных эффектов использования ГКС является усугубление лейкоцитоза. С другой стороны, стремительное развитие ДС на фоне лейкоцитоза может привести к летальному исходу. Таким образом, обнаружение отличных от лейкоцитоза факторов, в той или иной степени способных предсказать или подтвердить развитие ДС, позволило бы получить дополни-

тельное обоснование для профилактического назначения ГКС.

### Лейкоз-ассоциированный иммунофенотип бластных клеток

Острый промиелоцитарный лейкоз является относительно зрелым вариантом острого миелоидного лейкоза, что подтверждается иммунофенотипом опухолевых клеток. Как правило, определяются выраженная экспрессия CD33, экспрессия CD117, CD13, миелопероксидазы. При этом CD34 и HLA-DR – маркеры ранних стадий дифференцировки гранулоцитов – присутствуют лишь в 25 % случаев, чаще при микрогранулярном варианте ОПЛ. В то же время, несмотря на дифференцированность атипичных промиелоцитов, эти клетки могут также экспрессировать Т-, В-, NK-клеточные маркеры. Как правило, их экспрессия также ассоциирована с микрогранулярным вариантом ОПЛ [31, 32].

Отмечена ассоциация высокой частоты ДС с экспрессией маркеров, являющихся молекулами адгезии. Экспрессия CD56 (NCAM-1) на атипичных промиелоцитах чаще обнаруживается у пациентов, у которых отмечалось развитие ДС и рецидивов как в случае лечения по программе AIDA, так и при нецитостатическом воздействии, однако не получено данных о влиянии экспрессии этого маркера на общую выживаемость. Кроме того, экспрессия CD56 часто ассоциируется с наличием других факторов риска ДС: *bcr3*-варианта *PML-RARα*, экспрессии CD34, CD2, CD7, CD15 и CD117 [15, 33, 34]. Также была отмечена связь высокой частоты ДС с экспрессией молекул адгезии CD2 (LFA-2), CD15 (Lewis X). CD2, взаимодействуя с LFA-3 или MAC-IP на других клетках крови, приводит к агглютинации, а CD15 опосредует адгезию к эндотелию с помощью лиганда селектина [17, 35, 36]. При этом было определено, что терапия АТРА увеличивает экспрессию CD2 и CD15 [34, 37]. *In vivo* было продемонстрировано, что экспрессия CD54 (ICAM-1) повышается при воздействии АТРА и уменьшается при обработке дексаметазоном [38, 39].

Показано, что CD34 часто экспрессируется совместно с CD2 и у пациентов с CD34<sup>+</sup>/CD2<sup>+</sup>-вариантом ОПЛ по сравнению с пациентами с CD34<sup>-</sup> чаще встречались микрогранулярный морфологический вариант бластных клеток, *bcr3*-вариант *PML-RARα*, а также чаще развиваются ДС в ходе индукционной терапии и рецидивы [40–42]. В многофакторном анализе экспрессии CD2, CD34 и CD56 на опухолевых клетках было показано, что CD2 является независимым фактором риска ранней летальности [43].

Было обнаружено, что экспрессия CD13, которая ассоциируется с увеличением инвазивной способности опухолевых клеток и худшей выживаемостью при остром миелоидном лейкозе, встречалась чаще в группе пациентов с ОПЛ, у которых было отмечено развитие ДС [7, 44].

### Интегрины

В лабораторной модели на опухолевых промиелоцитах было показано, что при воздействии ATRA последовательно появляется и усиливается экспрессия интегринов: CD11a (ITGAL), CD11b (ITGAM), CD11c (ITGAX) [45]. Кроме того, в исследованиях *in vivo* уровни экспрессии CD11b и CD11c коррелировали с увеличением количества лейкоцитов [46]. Обработка атипичных промиелоцитов ATRA и АТО также приводила к активации CD18 (ITGB2). Совместная активация CD18, других интегринов и ICAM1 способствовала высокой адгезии промиелоцитов к эндотелию и блокировалась предварительной инкубацией с дексаметазоном [47].

### Хемокины и хемокиновые рецепторы

Было показано, что *in vitro* опухолевые клетки ОПЛ при обработке ATRA начинали экспрессировать гены хемокинов IL-8 (CXCL8), MCP-1 (CCL2), MIP-1 $\alpha$  (CCL3) и MIP-1 $\beta$  (CCL4). В случае развития ДС было отмечено повышение сывороточной концентрации IL-8, MIP-1 $\beta$ , RANTES (CCL5) [48]. Было продемонстрировано усиление экспрессии IL-8, MCP-1 альвеолоцитами *in vivo* при воздействии ATRA, приводящее к миграции дифференцирующихся гранулоцитов [49, 50]. Кроме этого, воздействие ATRA вызывает активацию хемокиновых рецепторов CCR1, CCR2 и CCR3, CXCR1, CXCR2 и др., которые связываясь с хемокинами, вырабатываемыми в тканях, могут запускать миграцию дифференцирующихся клеток в легкие [51, 52]. Созревающие гранулоциты, инфильтрирующие ткани, спонтанно или под влиянием ATRA или АТО тоже продуцируют хемокины, что дополнительно усиливает миграцию опухолевых клеток в ткани и усугубляет воспалительные изменения в органах. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что экспрессия и продукция CCL1 (I-309), CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL7 (MCP-3), CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ), CCL22 (MDC), CCL24 (эотаксин 2) и CXCL8 (IL-8) усиливались после воздействия ATRA и/или АТО [48, 50–53]. Кроме этого, у пациентов с ДС наблюдалось повышенное содержание хемокинов в плазме, включая CCL2 [48, 51]. При этом было показано, что дексаметазон, угнетая выработку хемокинов альвеолоцитами, не угнетает их выработку промиелоцитами. Из этого следует, что наиболее эффективно назначение ГКС в самом начале ДС, когда уменьшение выработки хемокинов альвеолоцитами не приведет к миграции промиелоцитов в легкие, а легочная ткань не инфильтрирована большим количеством бластных клеток, нечувствительных к дексаметазону. По этой же причине при развернутой клинической картине поражения легких при ДС терапия ГКС может быть менее эффективна [49–51].

### Коагуляционные нарушения

Нарушения свертываемости при ОПЛ могут приводить как к кровотечениям, так и к тромботическим

осложнениям. Как правило, на первый план выходит тяжелый геморрагический синдром, развивающийся на фоне тромбоцитопении и гипофибриногемии. Опухолевые промиелоциты экспрессируют на своей поверхности тканевый фактор, который запускает каскад свертывания крови и в итоге приводит к коагулопатии потребления. Параллельно ряд активаторов фибринолиза (тканевый активатор плазминогена, активатор плазминогена урокиназного типа, аннексин А2), экспрессирующихся на опухолевых промиелоцитах, приводит к деградации фибриногена [54, 55]. Кроме того, высвобождающиеся из клеток ОПЛ нейтрофильные лизосомальные сериновые протеазы, миелобластин/протеиназа 3 также способствуют разрушению фибриногена, фактора Виллебранда и ингибитора активатора плазминогена 1 [56]. С другой стороны, тканевый фактор, провоспалительные цитокины, вырабатываемые при инфекциях и ДС, а также ATRA через усиление выработки ингибитора активатора плазминогена 1, наоборот, подавляют фибринолиз и способствуют тромбозам. Кроме того, усиление адгезии опухолевых промиелоцитов между собой и к эндотелию, возникающее на фоне ДС, также приводит к развитию тромбозов [22, 57, 58]. Таким образом, изменения, происходящие при ДС, могут способствовать повышению прокоагулянтной активности крови.

Так, было выявлено, что во время лечения АТО отмечалось постепенное повышение активности активатора плазминогена и экспрессии рецептора активатора плазминогена урокиназного типа на лейкоцитах, в то время как экспрессия аннексина 2 на гранулоцитах сначала увеличивалась, а потом уменьшалась [59]. В ряде исследований было выявлено, что в группе пациентов с тромбозами более часто обнаруживались те же факторы риска, что и в группе пациентов, у которых терапия осложнилась ДС: *bcr3*-вариант *PML-RAR $\alpha$* , мутация *FLT3-ITD*, экспрессии на опухолевых клетках CD2 и CD15 [60]. В то же время в ряде исследований показано, что развитие ДС может быть ассоциировано с выраженным геморрагическим синдромом, а также вероятность развития ДС увеличивалась в сочетании с инфекционными осложнениями [2, 61, 62]. Таким образом, тромбогеморрагические осложнения у пациентов с ОПЛ, изменения, выявляемые при исследовании гемостаза, особенно определяемые с помощью интегральных методов, могут быть использованы как факторы риска ДС, однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

### Заключение

Несмотря на более чем 30-летнее использование дифференцирующей терапии ОПЛ, до настоящего времени не найдены предикторы, которые могли бы предсказать развитие ДС, за исключением инициального лейкоцитоза. На основании патогенеза ДС можно предположить, что появление или усиление экспрессии на поверхности опухолевых клеток молекул

адгезии, интегринов, хемокиновых рецепторов может помочь в ранней диагностике ДС и прогнозировании его развития. У пациентов, у которых был диагностирован ДС, чаще обнаруживали экспрессию на опухолевых клетках CD56, CD54, CD2, CD15, CD13, маркеров незрелых гранулоцитов,  $\beta$ 2-интегринов. Воздействие АТРА повышало экспрессию хемокиновых рецепторов, хемокинов и цитокинов как на опухолевых клетках, так и на эндотелии. С учетом того что указанные молекулы частично участвуют в гемостазе, можно предположить, что развитие ДС может сопровождаться изменениями в системе свертывания. Однако в связи с малочисленностью групп пациентов с ОПЛ, среди которых проводили описанные исследования, результаты не всегда удавалось воспроизвести при повторных

опытах. Кроме того, часть данных была описана у пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение, и говорить об ассоциации проанализированных факторов риска с развитием ДС в случае нецитостатического воздействия необоснованно. Следовательно, существует необходимость проведения аналогичных исследований у пациентов с ОПЛ, получающих лечение АТО. Благодаря выявлению факторов, прогнозирующих развитие ДС, появляется возможность модификации или более раннего начала профилактики этого осложнения. Кроме этого, обнаружение специфических маркеров развития ДС приведет к своевременной терапии, снижению необоснованных назначений ГКС и, как следствие, к снижению ранней летальности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sanz M.A., Fenaux P., Tallman M.S. et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133(15):1630–43. DOI: 10.1182/BLOOD-2019-01-894980
2. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Семенова А.А. и др. Риск-адаптированная терапия триоксидом мышьяка в сочетании с полностью транс-ретиноевой кислотой больных впервые выявленным острым промиелоцитарным лейкозом. *Гематология и трансфузиология* 2021;66(2):168–91. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191  
Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Semenova A.A. et al. Risk-adapted combined therapy with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid for de novo acute promyelocytic leukaemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(2):168–91. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-168-191
3. Zhao H., Zhao Y., Zhang Y. et al. Difference in causes and prognostic factors of early death between cohorts with *de novo* and relapsed acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2018;97(3):409–16. DOI: 10.1007/s00277-017-3216-2
4. Daver N., Kantarjian H., Marcucci G. et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis. *Br J Haematol* 2015;168(5):646–53. DOI: 10.1111/bjh.13189
5. De La Serna J., Montesinos P., Vellenga E. et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008;111(7):3395–402. DOI: 10.1182/BLOOD-2007-07-100669
6. Sanz M.A., Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2014;123(18):2777–82. DOI: 10.1182/blood-2013-10-512640
7. Vahdat L., Maslak P., Miller W.H. et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR- $\alpha$  isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 1994;84(11):3843–9. DOI: 10.1182/BLOOD.V84.11.3843. BLOODJOURNAL84113843
8. Wiley J.S., Firkin F.C. Reduction of pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia. *Australian Leukaemia Study Group. Leukemia* 1995;9(5):774–8.
9. De Botton S., Dombret H., Sanz M. et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *The European APL Group. Blood* 1998;92(8):2712–8.
10. Tallman M.S., Andersen J.W., Schiffer C.A. et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000;95(1):90–5.
11. Montesinos P., Bergua J.M., Vellenga E. et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 2009;113(4):775–83. DOI: 10.1182/BLOOD-2008-07-168617
12. Huang M.E., Ye Y.C., Chen S.R. et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988;72(2):567–72.
13. Norsworthy K.J., Altman J.K. Optimal treatment strategies for high-risk acute promyelocytic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2016;23(2):127–36. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000215
14. Lo-Coco F., Avvisati G., Vignetti M. et al., Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group, & Study Alliance Leukemia. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Eng J Med* 2013;369:111–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1300874
15. Lou Y., Ma Y., Suo S. et al. Prognostic factors of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide-based frontline therapy. *Leuk Res* 2015;39(9):938–44. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.05.016
16. Sanz M.A., Montesinos P., Rayon C. et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010;115(25):5137–46. DOI: 10.1182/blood-2010-01-266007
17. Breccia M., Latagliata R., Carmosino I. et al. Clinical and biological features of acute promyelocytic leukemia patients developing retinoic acid syndrome during induction treatment with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Haematologica* 2008;93(12):1918–20. DOI: 10.3324/haematol.13510
18. Kiyoi H., Naoe T., Yokota S. et al. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho). Leukemia* 1997;11(9):1447–52. DOI: 10.1038/sj.leu.2400756
19. Gale R.E., Hills R., Pizzey A.R. et al. NCRI Adult Leukaemia Working Party. Relationship between FLT3 mutation status, biologic characteristics, and response to targeted therapy in acute

- promyelocytic leukemia. *Blood* 2005;106(12):3768–76. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1746
20. Souza Melo C.P., Campos C.B., Dutra Á.P. et al. Correlation between *FLT3*-ITD status and clinical, cellular and molecular profiles in promyelocytic acute leukemias. *Leuk Res* 2015;39(2):131–7. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.11.010
  21. Frankel S.R., Eardley A., Lauwers G. et al. The “retinoic acid syndrome” in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992;117(4):292–6. DOI: 10.7326/0003-4819-117-4-292
  22. Marchetti M., Falanga A., Giovanelli S. et al. All-trans-retinoic acid increases adhesion to endothelium of the human promyelocytic leukaemia cell line NB4. *Br J Haematol* 1996;93(2):360–6. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.4911029.x
  23. Larson R.S., Brown D.C., Sklar L.A. Retinoic acid induces aggregation of the acute promyelocytic leukemia cell line NB-4 by utilization of LFA-1 and ICAM-2. *Blood* 1997;90(7):2747–56.
  24. Seale J., Delva L., Renesto P. et al. All-trans retinoic acid rapidly decreases cathepsin G synthesis and mRNA expression in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1996;10(1):95–101.
  25. Moraes T.J., Chow C.W., Downey G.P. Proteases and lung injury. *Crit Care Med* 2003;31(4 Suppl):S189–94. DOI: 10.1097/01.CCM.0000057842.90746.1E
  26. Dubois C., Schlageter M.H., de Gentile A. et al. Hematopoietic growth factor expression and ATRA sensitivity in acute promyelocytic blast cells. *Blood* 1994;83(11):3264–70.
  27. Nicolls M.R., Terada L.S., Tudor R.M. et al. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying pulmonary capillaritis in the retinoic acid syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1302–5. DOI: 10.1164/ajrccm.158.4.9709085
  28. Park C.J., Bae Y.D., Choi J.Y. et al. Sweet’s syndrome during the treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. *Korean J Intern Med* 2001;16(3):218–21. DOI: 10.3904/kjim.2001.16.3.218
  29. Shenoy S.M., Di Vitantonio T., Plitt A. et al. Differentiation syndrome-induced Myopericarditis in the induction therapy of acute Promyelocytic leukemia: a case report. *Cardiooncology* 2021;7(1):39. DOI: 10.1186/s40959-021-00124-9
  30. Stahl M., Tallman M.S. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2019;187(2):157–62. DOI: 10.1111/bjh.16151
  31. Brain B. Acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Diagnosis*. Blackwell-Malden, MA, 1999. Pp. 14–19.
  32. Golomb H.M., Rowley J.D., Vardiman J.W. et al. “Microgranular” acute promyelocytic leukemia: a distinct clinical, ultrastructural, and cytogenetic entity. *Blood* 1980;55(2):253–9.
  33. Montesinos P., Rayón C., Vellenga E. et al. PETHEMA; HOVON Groups. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens. *Blood* 2011;117(6):1799–805. DOI: 10.1182/blood-2010-04-277434
  34. Breccia M., De Propriis M.S., Minotti C. et al. Aberrant phenotypic expression of CD15 and CD56 identifies poor prognostic acute promyelocytic leukemia patients. *Leuk Res* 2014;38(2):194–7. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.11.008
  35. Claxton D.F., Reading C.L., Nagarajan L. et al. Correlation of CD2 expression with *PML* gene breakpoints in patients with acute promyelocytic leukaemia. *Blood* 1992;80(3):582–6.
  36. Larson R.S., Tallman M.S. Retinoic acid syndrome: manifestations, pathogenesis and treatment. *Best Pract Clin Hematol* 2003;16:453–61. DOI: 10.1016/s1521-6926(03)00043-4
  37. Di Noto R., Lo Pardo C., Schiavone E.M. et al. All-trans retinoic acid and the regulation of adhesion molecules in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996;21(3–4):201–9. DOI: 10.3109/10428199209067601
  38. Dedhar S., Robertson K., Gray V. Induction of expression of the  $\alpha(v)\beta 1$  and  $\alpha(v)\beta 3$  integrin heterodimers during retinoic acid-induced neuronal differentiation of murine embryonal carcinoma cells. *J Biol Chem* 1991;266(32):21846–52. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)54715-3
  39. Zhang Z., Tarone G., Turner D.C. Expression of integrin alpha 1 beta 1 is regulated by nerve growth factor and dexamethasone in PC12 cells. *Functional consequences for adhesion and neurite outgrowth*. *J Biol Chem* 1993;268(8):5557–65. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)53357-3
  40. Biondi A., Luciano A., Bassan R. et al. CD2 expression in acute promyelocytic leukemia is associated with microgranular morphology (FAB M3v) but not with any *PML* gene breakpoint. *Leukemia* 1995;9(9):1461–6.
  41. Albano F., Mestice A., Pannunzio A. et al. The biological characteristics of CD34+ CD2+ adult acute promyelocytic leukemia and the CD34 CD2 hypergranular (M3) and microgranular (M3v) phenotypes. *Haematologica* 2006;91(3):311–6.
  42. Breccia M., De Propriis M.S., Stefanizzi C. et al. Negative prognostic value of CD34 antigen also if expressed on a small population of acute promyelocytic leukemia cells. *Ann Hematol* 2014;93(11):1819–23. DOI: 10.1007/s00277-014-2130-0
  43. Xu F., Yin C.X., Wang C.L. et al. Immunophenotypes and immune markers associated with acute promyelocytic leukemia prognosis. *Dis Markers* 2014;2014:421906. DOI: 10.1155/2014/421906
  44. Saiki I., Yoneda J., Azuma I. et al. Role of aminopeptidase N (CD13) in tumor-cell invasion and extracellular matrix degradation. *Int J Cancer* 1993;54(1):137–43. DOI: 10.1002/IJC.2910540122
  45. Zang C., Liu H., Ries C. et al. Enhanced migration of the acute promyelocytic leukemia cell line NB4 under *in vitro* conditions during short-term all-transretinoic acid treatment. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126(1):33–40. DOI: 10.1007/pl00008462
  46. Wu J.J., Cantor A., Moscinski L.C. Beta2 integrins are characteristically absent in acute promyelocytic leukemia and rapidly upregulated *in vivo* upon differentiation with all-trans retinoic acid. *Leuk Res* 2007;31(1):49–57. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.04.012
  47. Cunha De Santis G., Tamarozzi M.B., Sousa R.B. et al. Adhesion molecules and Differentiation Syndrome: phenotypic and functional analysis of the effect of ATRA, As2O3, phenylbutyrate, and G-CSF in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2007;92(12):1615–22. DOI: 10.3324/haematol.10607
  48. Shibakura M., Niiya K., Niiya M. et al. Induction of CXC and CC chemokines by all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Leuk Res* 2005;29(7):755–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.01.005
  49. Ninomiya M., Kiyoi H., Ito M. et al. Retinoic acid syndrome in NOD/scid mice induced by injecting an acute promyelocytic leukemia cell line. *Leukemia* 2004;18(3):442–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403284
  50. Tsai W.H., Shih C.H., Lin C.C. et al. Monocyte chemotactic protein-1 in the migration of differentiated leukaemic cells toward alveolar epithelial cells. *Eur Respir J* 2008;31(5):957–62. DOI: 10.1183/09031936.00135707
  51. Luesink M., Pennings J.L., Wissink W.M. et al. Chemokine induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: triggering the differentiation syndrome. *Blood* 2009;114(27):5512–21. DOI: 10.1182/blood-2009-02-204834
  52. Zhou J., Hu L., Cui Z. et al. Interaction of SDF-1 $\alpha$  and CXCR4 plays an important role in pulmonary cellular infiltration in differentiation syndrome. *Int J Hematol* 2010;91(2):293–302. DOI: 10.1007/s12185-009-0488-x
  53. Behringer D., Schaufler J., Kresin V. et al. Differentiation associated modulation of the cytokine and chemokine expression pattern in human myeloid cell lines. *Leuk Res* 2001;25(2):141–9. DOI: 10.1016/s0145-2126(00)00091-6
  54. Dombret H., Scrobohaci M.L., Daniel M.T. et al. *In vivo* thrombin and plasmin activities in patients with acute promyelocytic leukemia (APL): effect of all-trans retinoic acid (ATRA) therapy. *Leukemia* 1995;9(1):19–24.
  55. Arbuthnot C., Wilde J.T. Haemostatic problems in acute promyelocytic leukaemia. *Blood Rev* 2006;20(6):289–97. DOI: 10.1016/j.blre.2006.04.001
  56. Sakata Y., Murakami T., Noro A. et al. The specific activity of plasminogen activator inhibitor-1 in disseminated intravascular coagulation with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1991;77(9):1949–57.

57. Falanga A., Marchetti M., Giovanelli S., Barbui T. All-trans-retinoic acid counteracts endothelial cell procoagulant activity induced by a human promyelocytic leukemia-derived cell line (NB4). *Blood* 1996;87(2):613–7.
58. Sanz M.A., Montesinos P. Open issues on bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):S51–4.
59. Wang P., Zhang Y., Yang H. et al. Characteristics of fibrinolytic disorders in acute promyelocytic leukemia. *Hematology* 2018;23(10):756–64. DOI: 10.1080/10245332.2018.1470069
60. Breccia M., Avisati G., Latagliata R. et al. Occurrence of thrombotic events in acute promyelocytic leukemia correlates with consistent immunophenotypic and molecular features. *Leukemia* 2007;21(1):79–83. DOI: 10.1038/sj.leu.2404377
61. Naymagon L., Moshier E., Tremblay D., Mascarenhas J. Predictors of early hemorrhage in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2019;60(10):2394–403. DOI: 10.1080/10428194.2019.1581187
62. Yanada M., Matsushita T., Asou N. et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol* 2007;78(3):213–9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00803.x

#### Вклад авторов

А.А. Семенова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
В.В. Троицкая, И.В. Гальцева, Е.Н. Паровичникова: научное редактирование статьи.

#### Authors' contributions

A.A. Semenova: reviewing of publications on the article's topic, article writing;  
V.V. Troitskaya, I.V. Galtseva, E.N. Parovichnikova: article scientific editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Семенова / A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0002-0201-8680>  
В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>  
И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>  
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.