

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588

**Цитирование:** Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Носов Д.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 579–588.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

**Коллектив авторов:** Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Носов Д.А.

**Ключевые слова:** почечноклеточный рак, иммунотерапия, ингибиторы m-TOR, ингибиторы VEGF(R), циторедуктивная нефрэктомия

## 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование почечноклеточного рака (ПКР) должно проводиться по системе TNM (2017 г.) (табл. 1).

**Таблица 1.** Стадирование рака почки по системе TNM (2017 г.).

Клиническая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)	
cTx	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	Нет признаков наличия первичной опухоли
cT1	Опухоль ≤ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT1a	Опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT1b	Опухоль > 4 см, но < 7 см в наибольшем измерении
cT2	Опухоль ≥ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT2a	Опухоль > 7 см, но ≤ 10 см, не выходит за пределы почки
cT2b	Опухоль > 10 см, но не выходит за пределы почки
cT3	Опухоль распространяется в крупные вены или периферические ткани, но не распространяется за пределы фасции Герота и не прорастает ипсилатеральный надпочечник
cT3a	Опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или её сегментарные вены (с мышечной стенкой) либо опухоль прорастает в периренальные ткани и/или почечный синус (в клетчатку, окружающую почечную лоханку), но не выходит за пределы фасции Герота

Клиническая стадия	Характеристика
cT3b	Опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену ниже уровня диафрагмы
cT3c	Опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену выше уровня диафрагмы или прорастает стенку нижней полой вены
cT4	Опухоль распространяется за пределы фасции Герота (и может прорастать в ипсилатеральный надпочечник)
Лимфатические узлы (категория N)	
cNx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
cN0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах
cN1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
Отдаленные метастазы (категория M)	
Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Определяются отдаленные метастазы

**Таблица 2.** Соответствие стадий опухолевого процесса категориям TNM.

Стадия	Категория T	Категория N	Категория M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	N любое	M0
	T любое	N любое	M1

Гистологическая классификация выделяет следующие варианты рака почки (Moch, H., et al. 2016):

- светлоклеточный почечно-клеточный рак;
- мультилокулярная кистозная опухоль с низким злокачественным потенциалом;
- папиллярный почечно-клеточный рак;
- почечный рак, ассоциированный с наследственным лейомиоматозом и почечно-клеточным раком;
- хромофобноклеточный почечно-клеточный рак;
- почечно-клеточный рак из собирательных трубочек;
- медуллярный почечно-клеточный рак;
- почечно-клеточный рак, связанный с транслокацией MiT;
- почечно-клеточный рак, связанный с дефицитом сукцинатдегидрогеназы;
- муцинозный тубулярный и веретеновидноклеточный рак;
- тубулокистозный почечно-клеточный рак;

- почечно-клеточный рак, ассоциированный с наследственным поликистозом почек;
- папиллярный светлоклеточный почечно-клеточный рак;
- неклассифицируемый почечно-клеточный рак.

Градация ПКР по системе Фурмана, основанная на оценке характеристик клеточных ядер и ядрышек, выделяет четыре степени (G1–G4).

Саркоматоидная дифференцировка не является самостоятельным гистологическим вариантом ПКР, может встречаться при любых морфологических формах рака почки, всегда соответствует G4 по Фурману и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

## 2. ДИАГНОСТИКА

Целью обследования при ПКР является оценка локализации и распространенности процесса. Стандартом диагностики и стадирования ПКР является мультиспиральная четырехфазная КТ забрюшинного пространства, брюшной и грудной полостей с в/в болюсным контрастированием. Больным с соответствующими симптомами выполняется радиоизотопное исследование костей скелета. При необходимости может быть выполнено дополнительное исследование зон повышенного накопления РФП с помощью рентгенографии, однофотонно-эмиссионной томографии (ОФЭТ), КТ или МРТ. Пациентам с общемозговыми и/или очаговыми неврологическими симптомами показано МРТ головного мозга с контрастным усилением. Диагностическая эффективность ПЭТ-КТ с любыми трейсерами при ПКР неизвестна, метод не рекомендован к применению в рутинной практике ввиду его невысокой чувствительности при данном заболевании.

Морфологическую верификацию первичного образования или отдаленных метастазов выполняют с целью установления гистологического варианта опухоли перед назначением системной противоопухолевой терапии, а также перед применением аблативных методов лечения или динамического наблюдения в отношении больных с небольшими размерами первичного образования. У пациентов с множественными злокачественными новообразованиями с целью дифференциальной диагностики источников диссеминации также необходима верификация.

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. Клинически локализованные и местно-распространенные стадии заболевания (T1–4N0–1M0)

Основным методом лечения при клинически локализованном и местно-распространенном ПКР (cT1–4N0–1M0) является хирургический. Стандартным подходом при клинически локализованном ПКР (cT1–2) является резекция почки. Нефрэктомия выполняется пациентам с опухолями cT1–2, локализация и размеры которых делают выполнение органосохраняющего лечения технически невозможным, а также больным ПКР cT3–4. Лимфодиссекция при клинически негативных лимфоузлах (cN0) не является обязательной. При наличии увеличенных забрюшинных лимфоузлов (cN1) выполняется лимфодиссек-

ция. Аблативные методы в стандарты лечения ПКР не входят и могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению наряду с динамическим наблюдением у больных с крайне высоким операционным риском, имеющих малые периферически расположенные опухоли почки.

После хирургического лечения 10-летняя выживаемость больных в зависимости от стадии варьирует от 30 % до 85 %.

После радикального хирургического лечения вне зависимости от стадии адъювантная лекарственная и/или ЛТ не проводятся, поскольку не способствуют улучшению общей выживаемости.

## 3.2. Диссеминированная стадия (M1)

### 3.2.1. Факторы прогноза

Больные диссеминированным ПКР представляют собой разнородную в прогностическом отношении группу. До 2010 г. для оценки прогноза пациентов, которым проводится терапия ИНФ и/или ИЛ-2, использовалась прогностическая модель Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Неблагоприятными прогностическими факторами, негативно влияющими на общую выживаемость больных, получавших цитокины, являются:

- соматический статус ( $< 70\%$  по шкале Карновского);
- повышение уровня ЛДГ  $> 1,5$  ВГН;
- уровень Hb  $< \text{НГН}$ ;
- уровень скорректированного  $\text{Ca}^{2+}$  в сыворотке крови  $> 10$  мг/дл или  $> 2,5$  ммоль/л;
- интервал от первичного установления диагноза ПКР до начала терапии  $< 1$  года.

В соответствии с моделью MSKCC все пациенты с диссеминированным ПКР подразделяются на 3 группы:

- группа благоприятного прогноза (нет факторов риска, медиана продолжительности жизни  $\sim 30$  мес.);
- группа промежуточного прогноза (1–2 фактора риска, медиана продолжительности жизни  $\sim 14$  мес.);
- группа неблагоприятного прогноза ( $\geq 3$  факторов риска, медиана продолжительности жизни  $\sim 6$  мес.).

В настоящее время для оценки прогноза при проведении системной терапии у ранее не леченых больных в клинической практике используется прогностическая модель IMDC (D. Heng 2010), которая представляет собой модифицированную модель MSKCC. В основе модели IMDC лежат факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом пациентов, получавших антиангиогенную терапию (табл. 3).

**Таблица 3.** Прогностическая модель IMDC и показатели выживаемости у пациентов диссеминированным раком почки, получавших системную терапию (D. Heng, 2010).

<b>Факторы риска</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Соматический статус по шкале Карновского &lt; 80%</li><li>• Концентрация скорректированного по альбумину <math>\text{Ca}^{2+}</math> в сыворотке крови &gt; ВГН</li><li>• Уровень Hb &lt; НГН</li><li>• Время от диагностирования до начала лекарственной терапии &lt; 1 года</li><li>• Уровень нейтрофилов &gt; ВГН</li><li>• Число тромбоцитов &gt; ВГН</li></ul>		
Прогноз	Медиана продолжительности жизни (мес.)	2-летняя выживаемость
Благоприятный (нет факторов риска)	43,3 мес.	75%
Промежуточный (1 или 2 фактора риска)	22,5 мес.	53%
Неблагоприятный (3 и более факторов риска)	7,8 мес.	7%

3.2.2. Лечение

3.2.2.1. Локальное лечение

Выполнение циторедуктивной нефрэктомии до начала системной терапии показано пациентам с 0–1 факторами риска IMDC или MSKCC, потенциально резектабельной первичной опухолью, способным перенести хирургическое вмешательство. У больных с 2–3 факторами риска вопрос о целесообразности циторедуктивной нефрэктомии может быть решен индивидуально, после оценки эффекта индукционной системной терапии. Пациентам с > 3 факторами риска циторедуктивное хирургическое лечение не показано, так как не приводит к увеличению общей выживаемости. Больным с клинически значимыми и/или жизнеугрожающими симптомами первичной опухоли допустимо выполнение паллиативной циторедуктивной нефрэктомии независимо от количества факторов риска.

Радикальное удаление солитарных и единичных метастазов может рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода у отдельных больных ПКР с индолентным течением болезни.

Пациентам, подвергнутым радикальному удалению метастазов, может быть рекомендована адъювантная иммунотерапия пембролизумабом в течение 1 года.

Пациенты с симптомными метастазами, прежде всего — в центральной нервной системе и костях, являются кандидатами для паллиативного хирургического лечения. Альтернативой хирургическому лечению метастазов в головном мозге является стереотаксическая ЛТ.

ЛТ может быть использована с паллиативной целью при наличии болевого синдрома у больных с метастатическим поражением костей.

3.2.2.2. Системная противоопухолевая терапия

В настоящее время для клинического использования рекомендованы следующие препараты (табл. 4).

**Таблица 4.** Препараты и комбинации, рекомендованные для лечения диссеминированного ПКР.

Препарат	Группа	Режим лечения
бевацизумаб + ИНФ	Комбинация анти — VEGF МКА с цитокином	бевацизумаб 10 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели + ИНФ 3–6 млн. Ед. п/к 3 раза в неделю
сунитиниб <sup>1</sup>	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, PDGFR, c-KIT, FLT-3	50 мг/сут. внутрь 1–4 недели, 2 недели перерыв или 50 мг/сут. внутрь 1–2 недели, 1 неделя перерыв
пазопаниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3, c-KIT, PDGFR	800 мг/сут. внутрь ежедневно
сорафениб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-2, RAF-киназы, PDGFR, c-KIT	800 мг/сутки внутрь ежедневно
акситиниб <sup>2</sup>	Высокоаффинный и селективный тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1–3	5 мг × 2 раза в день внутрь ежедневно
кабозантиниб	Тирозинкиназный ингибитор MET, VEGFR 1–3, c-KIT, AXL	60 мг × 1 раз в день внутрь ежедневно
темсиролимус	Ингибитор m-TOR	25 мг в/в 1 раз в нед.
эверолимус	Ингибитор m-TOR	10 мг/сут. внутрь ежедневно
ленватиниб + эверолимус	Комбинация тирозинкиназного ингибитора FGFR 1–4, RET, VEGFR 1–3 и ингибитора m-TOR	ленватиниб 18 мг/сут. внутрь + эверолимус 5 мг/сут. внутрь ежедневно
ниволумаб	Анти-PD-1 МКА	3 мг/кг или 240 мг в/в кап. каждые 2 недели или 480 мг в/в кап. каждые 4 недели
ниволумаб + ипилиумаб	Комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA МКА	ниволумаб 3 мг/кг + ипилиумаб 1 мг/кг в/в каждые 3 недели, 4 введения; далее через 3 недели начинается монотерапия ниволумабом 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели
ниволумаб + кабозантиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА и тирозинкиназного ингибитора MET, VEGFR 1–3, c-KIT, AXL	ниволумаб 240 мг в/в кап. каждые 2 недели или 480 мг в/в кап. каждые 4 недели + кабозантиниб 40 мг × 1 раз в день внутрь ежедневно
пембролизумаб + акситиниб <sup>2</sup>	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкинасным ингибитором VEGFR 1–3	пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед. + акситиниб 5 мг × 2 раза в день ежедневно
пембролизумаб + ленватиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкинасным ингибитором FGFR 1–4, RET, VEGFR 1–3	пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед. + ленватиниб 20 мг/сут. внутрь ежедневно
авелумаб + акситиниб <sup>2</sup>	Комбинация анти-PD-(L)1 МКА с тирозинкинасным ингибитором	авелумаб 800 мг в/в кап. каждые 2 нед. + акситиниб 5 мг × 2 раза в день ежедневно

<sup>1</sup> Сунитиниб в данном режиме (2/1 нед.) используется только в случае непереносимости стандартного режима (4/2 нед.).

<sup>2</sup> Начальная доза акситиниба — 5 мг × 2 раза в день, при отсутствии нежелательных явлений 3–4 степеней тяжести в течение первых двух недель приема производится эскалация дозы препарата до 7 мг × 2 раза в день (в течение последующих двух недель) и далее — до 10 мг × 2 раза в день.

На выбор оптимального режима лекарственной терапии оказывают влияние гистологический вариант ПКР, наличие саркоматоидного компонента в опухоли, группа риска IMDC, предшествующее лечение и наличие противопоказаний к назначению препаратов различных фармакологических групп.

### **Лекарственная терапия светлоклеточного ПКР**

В первой линии терапии светлоклеточного ПКР (сПКР) группы благоприятного прогноза предпочтительно проведение терапии комбинациями пембролизумаб + лenvатиниб или ниволумаб + кабозантиниб. Использование данных комбинаций у пациентов с благоприятным прогнозом не приводит к статистически значимому увеличению общей выживаемости, но сопровождается достоверным увеличением частоты объективных ответов и выживаемости без прогрессирования по сравнению с сунитинибом. В качестве альтернативных режимов рассматриваются пембролизумаб + акситиниб (увеличивает частоту объективных ответов по сравнению с сунитинибом), а также авелумаб + акситиниб (увеличивает частоту объективных ответов и беспрогрессивную выживаемость по сравнению с сунитинибом; уровень доказательности ниже, чем у режимов предпочтения). У пациентов с минимальной опухолевой нагрузкой и/или противопоказаниями к назначению комбинированных режимов может использоваться пазопаниб или сунитиниб.

В первой линии терапии сПКР групп промежуточного и неблагоприятного прогноза предпочтительно назначение следующих комбинированных режимов: ниволумаб + ипилимумаб, пембролизумаб + акситиниб, пембролизумаб + лenvатиниб или ниволумаб + кабозантиниб. В качестве альтернативного режима с меньшим уровнем доказательности может рассматриваться комбинация авелумаб + акситиниб. Возможной опцией при наличии противопоказаний к проведению иммунотерапии является назначение кабозантиниба в монорежиме.

Использование комбинированных режимов ассоциируется с более высокой частотой нежелательных явлений 3–4 ст. (до 60–70%) и требует более тщательного мониторинга состояния пациентов по сравнению с монотерапией тирозинкиназными ингибиторами. При использовании комбинации ниволумаб + ипилимумаб частота иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4 ст. увеличивается до 46%.

У ранее не получавших лечения пациентов с саркоматоидной дифференцировкой в опухоли режимами предпочтения являются ниволумаб с кабозантинибом (независимо от группы прогноза) и ниволумаб с ипилимумабом (при промежуточном и неблагоприятном прогнозе). Данные режимы обеспечивают значимое преимущество в общей, беспрогрессивной выживаемости и частоте объективного ответа по сравнению с сунитинибом. В качестве альтернативы рассматриваются комбинации пембролизумаба или авелумаба с акситинибом, которые приводят к увеличению беспрогрессивной выживаемости и частоты объективного ответа по сравнению с сунитинибом.

Больным сПКР, у которых развилась резистентность к антиангиогенной терапии тирозинкиназными ингибиторами в монорежиме или к комбинации бевацизумаб + ИФН, предпочтительно назначение ниволумаба или кабозантиниба. В качестве альтернативы возможно проведение терапии комбинацией лenvатиниба с эверолимусом. У отдель-

ных пациентов, имеющих противопоказания к использованию режимов предпочтения или альтернативного режима, во второй линии допускается назначение акситиниба. Частота нежелательных явлений 3–4 ст. при использовании кабозантиниба или комбинации ленватиниба с эверолимусом может достигать 70% и требует тщательного мониторинга переносимости терапии.

У больных с ПКР с резистентностью на фоне или после использования комбинированных режимов в первой линии оптимальный лекарственный подход продолжает оставаться предметом клинических исследований. При прогрессировании болезни после назначения иммунотерапевтической комбинации ипилиумаб + ниволумаб возможно использование тирозинкиназных ингибиторов в монорежиме: сунитиниба или пазопаниба — у пациентов без факторов риска, кабозантиниба или ленватиниба с эверолимусом — при наличии факторов риска.

В случае прогрессирования болезни на фоне комбинации тирозинкиназного ингибитора с анти-PD1/PD-L1 МКА оптимальный выбор терапии для последующей линии остается не изученным. В этих случаях возможной опцией является назначение кабозантиниба или комбинации ленватиниб + эверолимус, если данные препараты не использовались ранее. В качестве допустимых режимов возможно использование других тирозинкиназных ингибиторов, которые ранее не использовались.

В настоящее время роль комбинации бевацизумаба с ИФН, сорафениба, темсиролимуса и эверолимуса в последовательной терапии распространенного ПКР представляется крайне сомнительной.

### **Лекарственная терапия несветлоклеточного ПКР**

Лекарственная терапия несветлоклеточного ПКР (нПКР) не изучалась в рандомизированных исследованиях III фазы. В программах расширенного доступа было показано, что прогноз больных нПКР хуже, чем у пациентов со светлоклеточными опухолями. Желательно включение больных нПКР в клинические исследования.

В настоящее время при папиллярном ПКР предпочтительной опцией является монотерапия кабозантинибом, продемонстрировавшая увеличение беспрогрессивной выживаемости и частоты объективных ответов по сравнению с сунитинибом в исследовании II фазы SWOG 1500. На основании результатов небольших исследований 2 фазы (ESPN, RECORD-3, ASPEN, KEYNOTE-427, CheckMate 920) альтернативными опциями для лечения нПКР являются пембролизумаб, ниволумаб с ипилиумабом, сунитиниб; допустимым режимом — монотерапия эверолимусом.

При раке из собирательных трубочек возможно назначение ХТ комбинацией цисплатин + гемцитабин или карбоплатин + гемцитабин (при противопоказаниях к назначению цисплатина).

Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у больных ПКР представлен в табл. 5.

**Таблица 5.** Алгоритм выбора режима лекарственной терапии первой линии у больных ПКР.

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	Допустимые режимы
Первая линия терапии светлоклеточного ПКР				
Не было	Благоприятный	пембролизумаб + лenvатиниб ниволумаб + кабозантиниб	пембролизумаб + акситиниб авелумаб + акситиниб	пазопаниб сунитиниб
	Промежуточный и неблагоприятный	ниволумаб + ипилимумаб пембролизумаб + акситиниб пембролизумаб + лenvатиниб ниволумаб + кабозантиниб	авелумаб + акситиниб кабозантиниб	–
Первая линия терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой				
Не было	Все	ниволумаб + кабозантиниб	пембролизумаб + акситинибом авелумаб + акситиниб	–
	Промежуточный и неблагоприятный	ниволумаб + ипилимумаб ниволумаб + кабозантиниб	авелумаб + акситиниб	–
Первая линия терапии папиллярного ПКР				
Не было	Все	кабозантиниб	пембролизумаб ниволумаб + ипилимумаб сунитиниб	эверолимус
Вторая линия терапии				
Анти-VEGF	Все	ниволумаб кабозантиниб	лenvатиниб + эверолимус	акситиниб
Анти-PD-(L)1 + анти-VEGF	Все	клинические исследования	кабозантиниб <sup>1</sup> лenvатиниб <sup>1</sup> + эверолимус	–
Анти-PD-(L)1 + анти-CTLA-4	Благоприятный	клинические исследования	клинические исследования	сунитиниб пазопаниб
	Промежуточный и неблагоприятный			кабозантиниб лenvатиниб + эверолимус

<sup>1</sup> Если препарат не использовался в первой линии терапии.

## 5. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРОВЕДЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Наиболее частыми побочными эффектами, характерными для ингибиторов VEGFR, являются астения, АГ, диарея, ЛПС, гипотиреоз, кожная токсичность, нейтропения. Для бевацизумаба характерными видами токсичности являются протеинурия, угроза кровотечения, слабость. Частота и степень выраженности данных побочных явлений может варьировать в зависимости от использования того или иного препарата. До начала и на фоне терапии тирозинкиназными ингибиторами необходимо осуществлять мониторинг гематологических показателей, АД и функции щитовидной железы (ТТГ, ТЗ, Т4).

Перед назначением препарата следует добиться адекватного контроля АД (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора к ангиотензину II, бета-блокаторы) и, при необходимости, продолжить гипотензивную терапию. Развитие АГ и гипотиреоза в течение первых 4–6 недель лечения ассоциируется с более высокими показателями беспрогрессивной и общей выживаемости. Медикаментозная коррекция АД и гипотиреоза, развившихся на фоне таргетной терапии, не влияет на результаты лечения и должна проводиться в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

Характерными нежелательными явлениями, ассоциированными с терапией ингибиторами mTOR (темсиролимус, эверолимус), являются мукозиты, пульмониты, иммуносупрессия и риск инфекции, а также метаболический синдром (гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия). До старта терапии ингибиторами mTOR следует оценить и, при необходимости, скорректировать исходные показатели липидов и глюкозы сыворотки крови, излечить персистирующие инфекции, а также исключить клинически значимое снижение дыхательной функции. В процессе лечения необходимо мониторировать указанные показатели.

При проведении иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (ниволумаб, авелумаб, пембролизумаб, ипилимумаб) в различные сроки могут развиваться аутоиммунные поражения различных систем органов различной степени выраженности. Чаще всего регистрируются проявления кожной и гастроинтестинальной токсичности, реже — аутоиммунные эндокринопатии (аутоиммунный гипопифизит, тиреоидит, поражение надпочечников), нефропатии, гепатиты, нейропатии.