

А.В. ТАРАТОНОВ, А.В. ЖАРОВ, Т.Н. ГУБАЙДУЛЛИНА, Г.Р. КРАВЧЕНКО,
Л.Ф. ЧЕРНОВА, И.Г. ШИМОТКИНА

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ
С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА
ЯИЧНИКОВ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА
ПРОМИСАН**

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России; ГБУЗ «Челябинский
областной клинический онкологический диспансер»

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА ЯИЧНИКОВ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ПРОМИСАН

А.В. ТАРАТОНОВ, А.В. ЖАРОВ, Т.Н. ГУБАЙДУЛЛИНА, Г.Р. КРАВЧЕНКО, Л.Ф. ЧЕРНОВА, И.Г. ШИМОТКИНА

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России; ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» (гл. врач — О.В. Селиверстов)

Multimodality treatment incorporating Promisan for disseminated ovarian cancer

A.V. TARATONOV, A.V. ZHAROV, T.N. GUBAIDULLINA, G.R. KRAVCHENKO, L.F. CHERNOVA, I.G. SHIMOTKINA

South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary

Представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с распространенными формами рака яичников. К стандартной схеме лечения (НАПХТ + операция + АПХТ) на протяжении всей терапии подключали препарат промисан. Проведено рандомизированное исследование, в котором пациентки распределялись по группам лечения случайным образом (методом конвертов) и имели одинаковую возможность получить препарат промисан. Улучшение непосредственных результатов лечения проявилось в более быстрой редукции опухолевого процесса и уменьшением числа лиц с наиболее агрессивными формами течения заболевания. Отдаленные результаты характеризовались отчетливой тенденцией к снижению смертности и повышению результатов 3-летней выживаемости в группе пациенток, получавших промисан.

Ключевые слова: рак яичников, таргетная терапия, комплексное лечение, промисан.

The paper gives the immediate and late results of treatment in patients with disseminated ovarian cancer. Promisan was added to the standard treatment regimen (neoadjuvant polychemotherapy + surgery + adjuvant polychemotherapy) throughout therapy. A randomized trial in which the patients were allocated to treatment groups randomly (by the envelope method) and had the same opportunity to receive Promisan was conducted. Improved immediate results manifested themselves as a prompter reduction in the tumor process and as a decline in the number of individuals with aggressive forms of the disease course. The late results showed a marked tendency to reduce mortality and to increase three-year survival in the group of patients receiving Promisan.

Key words: ovarian cancer, target therapy, multimodality treatment, Promisan.

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее агрессивных опухолей с плохим прогнозом заболевания. В 60—80% случаев выявляют РЯ на III—IV стадии заболевания. За последние годы смертность от РЯ остается стабильно высокой и занимает одно из первых мест в структуре смертности от онкологических заболеваний женского населения. Это обусловлено особенностями анатомического строения и расположением яичников, бессимптомным течением заболевания на ранних стадиях и отсутствием серьезных скрининговых программ по раннему выявлению заболевания. Заболеваемость РЯ в 2011 г. в России составила 17,9 на 100 000 женского населения, а смертность — 10,82. Летальность больных в течение первого

года жизни — 27,6% случаев [1].

Революционные открытия и достижения в молекулярной биологии, генетике, биохимии, иммунологии и вирусологии позволили значительно расширить представления о молекулярно-генетической природе рака и глубже понять патогенетические механизмы опухолевого роста [2]. Новые представления о природе злокачественных опухолей дали толчок для развития нового направления в современной онкологии — таргетной терапии.

Таргетная терапия — это лекарственное лечение направленного действия, т.е. воздействия на опухолевые «мишени» (гены, белки), имеющие важ-

Таратонов Алексей Владимирович — врач-ординатор каф. онкологии; 454087 Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; e-mail: roc_chel@mail.ru

нейшее значение для развития новообразования. Поражение «мишени» приводит к подавлению злокачественного роста и выраженному противоопухолевому эффекту.

Принципом таргетной терапии является лечение больного на основе данных о молекулярных нарушениях, ответственных за опухолевую трансформацию и прогрессирование заболевания. Приобретение клеткой неопластических свойств характеризуется непрерывной и устойчивой стимуляцией сигнальных путей, инициирующих клеточную пролиферацию и ряд других важных биологических эффектов — ангиогенез, инвазию, метастазирование, адгезию [3].

Большинство таргетных препаратов, являясь продуктами химического синтеза, оказывает побочное действие. Они малоэффективны или неэффективны в качестве средств монотерапии. Становится все более очевидно, что таргетная терапия эффективна только тогда, когда «бьет» одновременно по нескольким мишеням (так называемая «мультифокальная таргетная терапия»). Однако следует иметь в виду, что цена подобной повышенной эффективности — всегда повышенная токсичность. Между тем, сегодня существует реальная возможность помочь многим онкологическим больным. Эта возможность основана на использовании фитонутриентов — соединений, содержащихся в природных пищевых продуктах и обладающих выраженными противоопухолевыми и другими полезными свойствами, но, в отличие от традиционных химиотерапевтических препаратов, абсолютно нетоксичных и безвредных для организма [4, 5].

В настоящее время известна обширная группа природных соединений, блокирующих развитие гипери неопластических процессов в эпителиальных тканях, высокая эффективность которых доказана в экспериментальных и клинических исследованиях. Показано, что такие вещества, являются нетоксичными для здоровых органов и тканей, воздействуя на несколько ключевых звеньев процесса канцерогенеза. Особенно успешным оказалось сочетание некоторых из них [3, 6]. Два наиболее известных таких соединения — это пищевой индол-3-карбинол (I3C) и флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), которые вхо-

дят в состав препарата «Промисан».

Уникальность промисана обусловлена его способностью блокировать молекулярные механизмы, приводящие к патологической пролиферации, опухолевому неоангиогенезу и повышению инвазивной активности трансформированных клеток. Кроме того, он способен усиливать действие химиотерапевтических препаратов [7] и восстанавливать чувствительность резистентных опухолей к лекарственным средствам [2, 8, 9].

Промисан — это таргетный продукт растительного происхождения, обладающий хорошей переносимостью и высоким уровнем безопасности при длительном применении. Токсическое действие, характерное для химиотерапевтических препаратов, у него отсутствуют [2, 10].

В настоящем исследовании проведена оценка эффективности комплексного лечения двух групп больных с распространенными формами РЯ: с включением в схему лечения промисана и без него. Целью исследования — улучшение отдаленных результатов лечения больных с распространенными формами РЯ путем включения в схему комплексного лечения препарата промисан.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе гинекологического отделения ЧОКОД в период с 2008 по 2011 г. Выполнялось рандомизированное исследование, в котором пациентки распределялись по группам лечения случайным образом (методом конвертов) и имели одинаковую возможность получить препарат промисан.

В исследовании участвовали 64 пациентки с распространенными формами РЯ (III—IV стадия). Основную группу составили 30 пациенток, которым проведено комплексное лечение. На первом этапе проводили от 2 до 6 циклов неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) с интервалом в 3 нед по схеме СР (цисплатин 100 мг/м² + циклофосфан 750 мг/м²). На втором — выполняли хирургическое вмешательство. На третьем этапе проводили адъювантную полихимиотерапию (АПХТ) от 2 до 6 циклов по той же схеме. На протяжении лечения больные принимали промисан по 2 капсулы 2 раза в день. Контрольную группу составили 34 пациентки, которым проведено комплексное лечение по тому же плану, но без проми-

сана. Окончательный эффект оценивали после 8 циклов ПХТ и хирургического лечения.

До проведения планируемого лечения с целью уточнения распространенности опухолевого процесса и оценки общего состояния пациенток в обеих группах провели обследование: общий и биохимический анализы крови и мочи, ЭКГ, рентгенологическое и ультразвуковое исследования, компьютерную томографию, морфологическую верификацию диагноза (пункция опухоли под контролем УЗИ, цитологическое исследование пунктата заднего свода, плевральной и асцитической жидкости), исследование опухолевого маркера СА125.

Во время проведения исследования для мониторинга общего состояния пациенток и динамики опухолевого процесса использовали все указанные методы диагностики.

Оценка непосредственных результатов лечения основывалась на изучении общего самочувствия пациенток в каждой группе, переносимости проводимого лечения, уменьшении размеров первичного очага и метастазов, исчезновении плеврита и асцита, снижении показателей опухолевого маркера СА125. После проведения хирургического этапа уточнялась распространенность опухолевого процесса и эффективность неoadьювантной терапии. При этом оценивали объем остаточной опухоли и лекарственный патоморфоз новообразования.

Отдаленные результаты лечения по группам оценивали на основании длительности безрецидивного периода и 3-летней выживаемости.

Возраст больных варьировал от 49 лет до 61 года. Средний возраст пациенток в основной группе составлял $51,4 \pm 2,6$ года, в группе контроля — $50,8 \pm 1,9$ года. Сравнимые группы больных по возрастному критерию репрезентативны. Различия статистически незначимые ($p > 0,05$).

В исследование были включены больные, которым по распространенности опухолевого процесса, по нашему мнению, начинать лечение целесообразно было с НАПХТ, а не с операции. Это пациентки с большими, ограниченно смещаемыми или несмещаемыми опухолевыми конгломератами, наличием асцита и/или плеврита. Распределение больных по стадиям (согласно классификации TNM) в основной группе было следу-

ющим: Т3NXMo — 28 (93,3%), Т3NXM1 — 2 (6,7%). В контрольной: Т3NXMo — 30 (88,3%), Т3NXM1 — 4 (11,7%) пациенток. Различия статистически незначимые ($p > 0,05$). В обеих группах преобладали больные РЯ III стадии. Значение M1 обусловлено положительными цитологическими находками, полученными при пункции плевральной полости при экссудативном плеврите, либо обнаруженными при УЗИ, КТ/МРТ паренхиматозных метастазов в печени. Общее состояние больных, несмотря на распространенный опухолевый процесс, в обеих группах было оценено по шкале ECOG-ВОЗ в 1–2 балла.

По гистологической структуре в основной группе серозная цистаденокарцинома выявлена у 24 (80,0%), муцинозная цистаденокарцинома — у 4 (13,3%), железисто-солидный рак — у 2 (6,6%) пациенток. В контрольной группе серозная цистаденокарцинома выявлена у 28 (82,3%), муцинозная цистаденокарцинома — у 4 (11,7%), железисто-солидный рак — у 2 (5,8%) больных. В обеих группах преобладали больные с серозной цистаденокарциномой. В целом по группам различия оказались статистически незначимые ($p > 0,05$).

В основной группе преобладали больные с умереннодифференцированными вариантами опухоли — 14 (46,6%), низкая степень дифференцировки опухоли определена у 12 (40,0%) и высокодифференцированная — у 4 (13,4%) пациенток. В контрольной группе больных с опухолью низкой и умеренной степени дифференцировки оказалось одинаковое количество — по 14 (41,2%) человек; у 6 (17,6%) пациенток опухоль имела высокую дифференцировку. Распределение больных по степеням дифференцировки опухоли показало статистически незначимые различия ($p > 0,05$).

Таким образом, по основным параметрам, характеризовавших больных и опухолевый процесс, сравниваемые группы были сопоставимы.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ уровней опухолевого маркера СА125 до начала лечения показал следующее. Уровень СА-125 в основной группе до лечения был повышен у 26 из 27 человек, у 3 пациенток не было данных до начала лечения. Средний уровень СА125 составлял $578,3 \pm 21,1$ Ед/мл (минимальное значение — 24,2 Ед/мл, максимальное — 2452 Ед/

мл). В группе контроля до начала лечения у 28 пациенток уровень СА125 был повышенным, у 6 больных данные отсутствовали. Среднее значение СА125 составило $628,1 \pm 21,2$ Ед/мл (минимальное значение — 231,0 Ед/мл, максимальное — 2750 Ед/мл). Различия уровня опухолевого маркера СА125 в крови до начала лечения в обеих группах незначимы ($p > 0,05$).

После 2 циклов НАПХТ в основной группе уровень СА125 снизился до $241,2 \pm 13,2$ Ед/мл (минимальное значение — 0 Ед/мл, максимальное — 1469 Ед/мл). В контрольной группе после 2 циклов НАПХТ средний показатель СА125 составил $412,4 \pm 14,6$ Ед/мл (минимальное значение — 253,2 Ед/мл, максимальное — 2061 Ед/мл). Различия с основной группой статистически значимые ($p < 0,01$).

После проведения 2 циклов НАПХТ у ряда пациенток опухоль существенно уменьшилась в объеме, появилась ее хорошая смещаемость, исчезли асцит и плеврит. Таким больным уже после 2 циклов химиотерапии выполняли оперативное лечение.

В основной группе после 2 циклов НАПХТ оперативное вмешательство выполнено у 12 (40,0%) пациенток. При этом объем остаточной опухоли у 8 (66,6%) больных составил менее 2 см, у 4 (33,3%) — более 2 см. В контрольной группе у 8 (23,5%) больных после 2 циклов НАПХТ была произведена операция. Объем остаточной опухоли у 3 (37,5%) пациенток составил менее 2 см, у 5 (62,5%) — более 2 см.

Таким образом, после 2 циклов НАПХТ чаще удавалось выполнить хирургическое вмешательство в основной, чем в контрольной группе. Кроме того, в основной группе операцию выполняли с более оптимальной циторедукцией.

Больным с недостаточной циторедукцией опухоли хирургический этап не проводили, и лекарственное лечение продолжали до 4 циклов. После 4 циклов НАПХТ средний показатель СА125 у больных основной группы составлял $37,6 \pm 2,3$ Ед/мл, в контрольной группе — $36,3 \pm 6,1$ Ед/мл. Различия по сравниваемым группам статистически незначимые ($p > 0,05$).

После 4 циклов НАПХТ 16 (53,3%) пациенткам основной группы было выполнено оперативное вмешательство. Из них у 12 (75,0%) больным с

оптимальной циторедукцией (объем остаточной опухоли менее 2 см) и у 4 (25,0%) пациенток объем остаточной опухоли превышал 2 см. В контрольной группе после 4 циклов НАПХТ дополнительно прооперировано 20 (58,8%) больных. Оперативное вмешательство с оптимальной циторедукцией было проведено у 8 (40%) пациенток, с неоптимальной циторедукцией — у 12 (60%).

В основной группе у 2 (6,6%) больным оперативное лечение было выполнено после 6 циклов НАПХТ. Оптимальная циторедукция опухоли отмечена в одном случае. В контрольной группе у 6 (17,6%) пациенток выполнено оперативное вмешательство после 6 циклов НАПХТ. Объем остаточной опухоли более 2 см отмечен у 3 пациенток.

В целом после проведения 2–6 циклов НАПХТ удалось провести оперативное лечение с оптимальной циторедукцией у 21 (70,0 ± 9,4%) больной основной группы и лишь у 14 (41,2 ± 6,3%) пациенток контрольной группы. Различия статистически значимые ($p < 0,05$).

После оперативного лечения больным в обеих группах проводили от 2 до 6 циклов АПХТ (в зависимости от числа предоперационных циклов химиотерапии), но не более 8 курсов.

Следует отметить, что токсические реакции при проведении НАПХТ и АПХТ в обеих группах статистически не различались. Препарат промисан, дополнительно введенный в схему лечения, хорошо переносили все больные. На фоне его приема отмечено более частое побочное действие в виде изжоги. Изжога в основной группе отмечена у 36,7% пациенток, в контрольной — у 14,7%.

Продолжительность жизни пациенток, частота возникновения рецидивов заболевания и смертность являются основными показателями эффективности проведенного лечения у онкологических больных.

В результате проведенного лечения, после 8 циклов ПХТ у 22 (73,3%) пациенток основной группы и у 18 (52,9%) контрольной группы, данных за наличие опухоли не было. Ремиссию оценивали по отсутствию клинических проявлений, результатам УЗИ органов малого таза и брюшной полости, МРТ, показателей СА125. К завершению 3-го года без признаков опухолевого процесса в каждой группе оставалось по 2 человека.

У пациенток с распространенными формами РЯ в

большинстве случаев не удается удалить весь объем опухоли и процесс приобретает персистирующее течение. У таких больных трудно достигнуть полного излечения, но можно получить ремиссию той или иной длительности. В такой ситуации говорить о рецидиве заболевания довольно сложно, так как термин «рецидив заболевания» переводится с латинского языка как возврат болезни, но, по сути, несмотря на светлый промежуток, опухоль в организме сохранялась. Возобновление прогрессирования опухолевого процесса в каждом случае, как правило, оценивается по данным УЗИ, КТ, МРТ в сочетании с мониторингом уровня опухолевого маркера СА125.

J.T. Thigren и соавт. [11] предложили характеристику больных из четырех вариантов течения РЯ (рецидивирующий, резистентный, персистирующий, рефрактерный).

Рецидивирующий РЯ — у больных полная регрессия опухоли при проведении химиотерапии первой линии с включением производных платины, прогрессирование наступило через 6 мес после прекращения лечения.

Резистентный РЯ — у больных полная регрессия опухоли при проведении химиотерапии первой линии, но прогрессирование наступило ранее 6 мес после прекращения лечения.

Персистирующий РЯ — у больных достигнута частичная регрессия опухоли при проведении химиотерапии первой линии с включением препаратов платины, но проявления болезни сохраняются.

Рефрактерный РЯ — у больных не отмечено эффекта от проведения первой линии химиотерапии с включением препаратов платины, отмечено прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии первой линии (рис. 1).

Несмотря на то что к концу 3-го года в каждой группе оставалось по 2 человека без признаков опухолевого процесса, менее агрессивное течение РЯ (рецидивирующий) в основной группе отмечено у 15 (50%) больных, в контрольной — у 10 (29,4%) пациенток. Более агрессивное течение (резистентный, персистирующий, рефрактерный) соответственно — у 13 (43,3%) и у 22 (64,7%) больных.

В большинстве индустриальных стран мира РЯ имеет самые высокие показатели смертности среди всех гинекологических опухолей, что обусловлено поздней диагностикой заболевания. Одногодичная летальность больных РЯ после установления диагноза составляет 26,3%. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, 3-летняя выживаемость больных РЯ составляет 58% [12].

В основной группе в первый год умерли 3 (10,0%) пациентки, в контрольной — 5 (14,7%). На втором году — 8 (26,6%) в основной и 12 (35,3%) пациенток в контрольной группе; на третий год — 11 (36,6%) в основной и 18 (52,9%) больных в контрольной группе. Различия статистически незначимые ($p > 0,05$), но имеется отчетливая тенденция к уменьшению летальных исходов к 3-му году наблюдений в основной группе.

Трехлетняя выживаемость больных с распространенными формами РЯ представлена на рис. 2.

Трехлетняя выживаемость больных в основной группе составила $63,9 \pm 3,7\%$ (19 больных), в контрольной — $47,05 \pm 4,2\%$ (16). Разница в показателях составила 16,8%, хотя достоверных различий не получено ($p = 0,089$), имеется отчетливая тенденция к повышению выживаемости у пациенток, которым на протяжении комплексной терапии в схему лечения был включен препарат промисан. Больше количество наблюдений, возможно, позволило бы получить достоверные результаты, но для этого требуются комплексные исследования с подключением нескольких лечебных учреждений онкологического профиля.

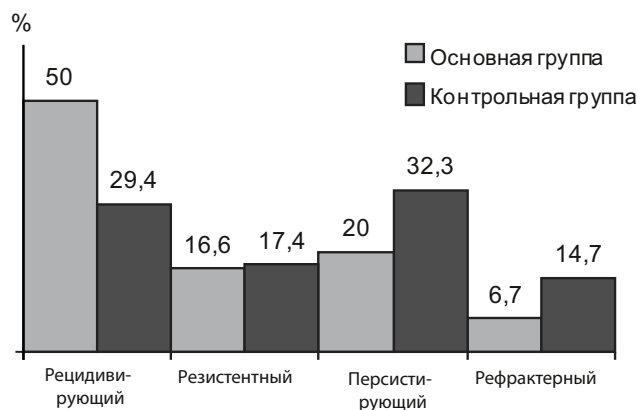


Рис. 1. Распределение больных по вариантам течения рака в основной и контрольной группах

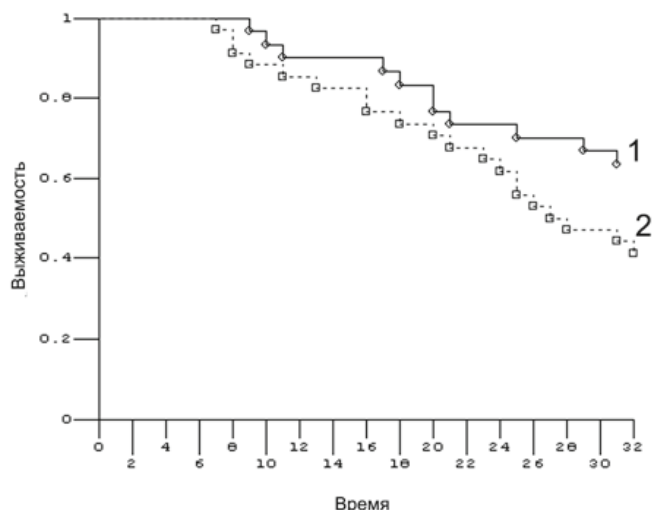


Рис. 2. Трехлетняя выживаемость больных в основной (1) и контрольной (2) группах.

Заключение

Включение в схему комплексной терапии больных с распространенными формами РЯ препарата промисан позволило улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

1. Быстрее наступала нормализация показателей опухолевого маркера СА125.
 2. Ускорялась резорбция опухоли, что позволяло большему числу больных и в более короткие сроки проводить оперативное лечение.
 3. Отмечена более оптимальная циторедукция после хирургического вмешательства.
 4. Увеличилось число больных, у которых после изначально планируемого лечения отмечена полная ремиссия.
 5. Уменьшилось число пациенток с неблагоприятным клиническим течением заболевания (резистентный, персистирующий и рефрактерный РЯ).
- У больных с распространенными формами РЯ проявилась отчетливая тенденция к снижению смертности и повышению 3-летней выживаемости в группе пациенток, получавших препарат промисан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.; 2013. 289 с.
2. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Общие принципы профилактики метастатической болезни и сенсibilизации опухолей. М.: Димитрейд График Групп; 2007. 128 с.
3. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2011. 468 с.
4. Носов Д.А. Таргетная терапия злокачественных новообразований. Вместе против рака. 2004; Специальный выпуск: 17–24.
5. Носов Д.А. Механизмы регуляции внутриклеточной передачи сигнала и апоптоза: успехи и неудачи целенаправленной терапии. В кн.: Сборник трудов VIII Российского онкологического конгресса. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 2004: 61–5.
6. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М.: Димитрейд График Групп; 2005. 56 с.
7. Cusack J., Liu R., Baldwin A. NF-κB and chemoresistance: potentiation of cancer chemotherapy via inhibition of NF-κB. Drug Resistance Updates. 1999; 2: 271–3.
8. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп; 2007. 280 с.
9. Mei Y., Qian F., Wei D., Liu J. Reversal of cancer multidrug resistance by green tea polyphenols. J. Pharm. Pharmacol. 2004; 56: 1307–14.
10. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М.: Молодая Гвардия; 2009. 171 с.
11. Thigpen J.T., Blessing J.A., Ball H., Hummel S.J., Barrett R.J. Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 1748–53.
12. Кузнецов В.В., Баринов В.В., Жорданиа К.И. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2005. 376 с.

ПРОМИСАН®

НЕГОРМОНАЛЬНОЕ ТАРГЕТНОЕ СРЕДСТВО.

При включении Промисана в схему комплексной терапии больных с распространёнными формами рака яичников, улучшаются непосредственные и отдалённые результаты лечения:

- Снижаются показатели опухолевого маркера СА-125
- Уменьшается объем опухоли на фоне неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) в группе пациенток принимающих Промисан
- Отмечается более оптимальная циторедукция после хирургического вмешательства
- Увеличивается численность больных с полной ремиссией после проведенного лечения
- Уменьшается число пациенток с неблагоприятным клиническим течением заболевания (резистентный, персистирующий и рефрактерный рак яичников).
- Увеличивается 3-х летняя выживаемость у пациенток, которым на протяжении комплексной терапии в схему лечения был включён препарат Промисан



Не является лекарственным средством
Свидетельство о государственной регистрации: RU.77.99.11.003.Е.017044.04 от 22.04.2011.



ILMIXGROUP
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

www.promisan.ru
www.ilmixgroup.ru
ЗАО «ИльмиксГрупп»
121248 г. Москва
Кутузовский пр-т, д. 12, стр. 2
Тел.: +7(495) 721-20-58

Телефон горячей линии:
8-800-555-8-800