

Современная стратегия терапии нефробластомы у детей

Т.А. Шароев

НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Modern Strategy of Nephroblastoma Therapy in Children

T.A. Sharoev

N.N. Blokhin Oncological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Nephroblastoma (NB), or Wilms tumor, is one of the most incident and best studied malignant tumor of childhood. SIOP data on evolution of NB therapy in children for a more than 30-year period are discussed. Modern clinical classification of NB by the TNM/p/TNM system is presented. Basic principles of therapy of local and disseminated forms of the disease and remote results of NB treatment are presented.

Эволюция лечения нефробластомы

История терапии нефробластомы (НБ) у детей является своеобразной иллюстрацией развития науки о лечении солидных злокачественных опухолей и состоит из трех основных этапов.

Первый этап — хирургический — начинается с нефрэктомии, которая впервые была произведена, по видимому, по поводу опухоли почки у ребенка в 1871 г. Klapproth. Первое достоверное сообщение об операции, выполненной по поводу опухоли почки, принадлежит Israel, который в 1894 г. удалил опухоль Вильмса у ребенка в возрасте 1 года. В 1912 г. Abbe доложил о том, что этот пациент жив в течение почти 20 лет. С тех пор хирургическое лечение стало широко применяться, и за последующие 50 лет было описано более 5000 случаев нефрэктомии по поводу опухоли Вильмса [1].

Первые операции по поводу опухоли Вильмса сопровождались высокой послеоперационной летальностью (до 15—40%). В связи с постепенным улучшением методов диагностики опухолей почек у детей и более широким использованием хирургического лечения число выживающих пациентов стало увеличиваться. Этому способствовало и улучшение техники операций: в отдельных случаях летальность детей при удалении почки с опухолью снизилась до 3,5% [2].

В монографии «Злокачественные опухоли почек у детей», опубликованной в 1953 г. [2], пациенты прослежены начиная с 1946 г. совместно с клиникой детской хирургии II Московского медицинского института, руководимой проф. Терновским С. Д. Автор монографии подчеркивает, что, по данным Терновского С.Д. (1931 г.) [3], после хирургического лечения опухолей почек все дети погибли в сроки до года. Таким образом, оптимистические выводы, основанные на изучении непосредственных результатов операций, сменились разочарованием [1].

В то же время при использовании наряду с хирургическим методом лучевого лечения, как до, так и после операции, отмечено излечение ряда детей [2]. Хирургический метод как самостоятельный позволил излечить не более 10% детей, больных опухолью Вильмса.

Второй этап в лечении НБ — лучевой. В 1915 г. спустя 20 лет после открытия Рентгеном X-лучей была впервые применена рентгенотерапия опухоли Вильмса, а еще через год Friedlander сообщил об использовании лучевого лечения в качестве самостоятельного метода. Лучевое лечение проводилось пациентам до и после операции в комбинации с хирургическим методом и в качестве самостоятельного метода при неоперабельных опухолях.

На эффективность лучевой терапии указывали ряд авторов — Sauer, Hazzard, Dean, Lattimer и др. Dargeon H.W. (1960) описал ребенка с двусторонним поражением опухолью Вильмса, у которого с одной стороны была произведена нефрэктомия, а с другой — только облучение. На момент публикации ребенок был жив без признаков рецидива и метастазов в течение 12 лет [4].

В начале 1953 г. Мукачева К.А. отмечала, что предоперационная рентгенотерапия используется в недостаточной степени и не получила общего признания. Ее применение во многом зависит от отношения к данному методу хирурга, оперирующего больного.

В те годы рентгенотерапия сопровождалась развитием целого ряда осложнений. Из местных реакций следует отметить кожные проявления — эритему, сухой и экссудативный эпидермит. Описаны и такие грозные осложнения лучевого лечения, как задержка роста, эндокринные и половые нарушения, иррадиационные нефрит и пневмония, кардиопульмональный синдром вследствие облучения легких при вторичном поражении органов.

Комбинация лучевого и хирургического методов позволила излечивать до 15—30% больных НБ. Разумеется, речь шла, прежде всего, о пациентах с локализованными формами опухолевого процесса.

Третий этап терапии НБ — лекарственный. Единичные сообщения о попытках химиотерапии при опухоли Вильмса начали появляться в 50-е годы прошлого века. С этой целью были предложены токсин Coley (*Bacillus prodigiosus* — цит. по Dargeon), эмбихин, производные эмбихина, циклофосфамид, винкристин. Однако широкое применение

ние в клинической онкологии нашли только винкристин и циклофосфамид [1].

Существенный прогресс в лечении НБ связан с внедрением в клиническую практику дактиномицина. Дактиномицин (актиномицин Д) появился в 1954 г. Препарат является основным компонентом смеси актиномицинов, образуемых *Streptomyces parvillus*. Дактиномицин используется при лечении различных опухолей у детей. Однако наиболее чувствительной к данному препарату оказалась опухоль Вильмса.

Использование дактиномицина улучшало результаты терапии НБ на 30—50% по сравнению с применением только хирургического метода. Еще большие успехи были достигнуты при полихимиотерапии. Применение винкристина в комбинации с дактиномицином увеличивало выживаемость детей с НБ до 70—80%. И сегодня комбинация винкристина и дактиномицина является базовой в лечении локализованных форм опухоли Вильмса.

Международное общество педиатров-онкологов (SIOP) более 30 лет назад опубликовало результаты сравнительной оценки использования до- и послеоперационного облучения в комбинации с химиотерапией дактиномицином. Тогда клиницистов интересовал вопрос: всегда ли при НБ следует проводить предоперационное облучение? Предпосылкой для постановки данного вопроса явилось различие в стратегии терапии НБ в Европе и США. В 60—70-е годы прошлого века в США лечение НБ начиналось с нефрэктомии, а затем проводилась консервативная противоопухолевая терапия. В Европе же на первом этапе выполняли облучение, а затем — операцию. При сравнении двух протоколов лечения НБ оказалось, что у пациентов, которым на первом этапе выполнялось хирургическое вмешательство, зарегистрировано большое количество повреждений целостности капсулы новообразования, разрывов опухоли. Это в свою очередь требовало проведения лучевого лечения в послеоперационном периоде и ухудшало отдаленные результаты терапии. Таким образом, применение облучения в предоперационном периоде позволяло уменьшить размеры НБ, риск повреждения ее капсулы во время хирургического лечения и улучшить отдаленные результаты терапии. При этом выживаемость пациентов с разрывом опухоли во время операции составляла 25%, а без повреждения капсулы — в 2 раза больше.

Требовал решения также вопрос, может ли предоперационная химиотерапия заменить облучение? Был проведен анализ двух сопоставимых групп больных НБ, получавших соответственно предоперационную лучевую или лекарственную терапию. Объективный положительный эффект в виде уменьшения размеров первичной опухоли более чем на 50% был зарегистрирован в среднем у 70% детей в обеих группах.

В этих же группах были изучены показатели выживаемости, которые составили в среднем 80%. Таким образом, не обнаружено больших различий в двух исследуемых группах больных не по эффективности неoadъювантной химиотерапии, не по показателям выживаемости. Это означало, что химиотерапия может заменить предоперационное облучение.

В настоящее время стандарт лечения НБ в большинстве стран — проведение предоперационной полихимиотерапии, а затем деление больных на 2 группы в зависимости от операционных находок, которые определяют прогноз болезни. Так, у больных 1-й группы (I—II стадия — локализованные формы опухоли) лечение включает в себя пред- и послеоперационную полихимиотерапию и хирургическое вмешательство в объеме нефроуретерэктомии. Использование такого подхода при локализованных стадиях НБ, как показало SIOP 6, позволяет излечить почти 90% детей.

Сегодня врачей интересует проблема уменьшения с 6 до 3 мес длительности адъювантной полихимиотерапии у больных опухолью Вильмса без ухудшения отдаленных результатов терапии.

В процессе изучения проблемы НБ возникают вопросы, решение которых представляет интерес для детской онкологии в целом. Поэтому можно считать НБ «тест-объектом» детских опухолей.

В исследовании SIOP I было показано, что после хирургического лечения НБ без предшествующей лекарственной терапии больных с I стадией регистрируется 22%, со II стадией — 45%, с III стадией — 33%. Может ли измениться стадия болезни после проведения неoadъювантной химиотерапии? Исследования Международного общества детских онкологов дали ответ на этот важный вопрос — предоперационная полихимиотерапия позволяет «сдвинуть» стадию заболевания с более высокой на более низкую, что, естественно, улучшает прогноз при НБ. Аналогичные данные получены и у пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом. Группа больных высокого риска сократилась после неoadъювантной химиотерапии с 35 до 13%, что подтвердилось при операции.

Такая биологическая закономерность в виде изменения стадии НБ с высокой на более низкую является особенностью педиатрической онкологии. Последующие исследования SIOP показали, что благодаря адекватному применению неoadъювантной химиотерапии только 13% больных НБ нуждаются в лучевом лечении. Иначе говоря, 90% детей с НБ могут быть излечены комбинацией хирургического и лекарственного методов.

Сегодня больным НБ с неблагоприятными гистологическими формами и распространенными стадиями болезни (высокие факторы риска) прово-

дят лечение высокотоксичными лекарственными противоопухолевыми препаратами (цисплатин, карбоплатин, вепезид, ифосфамид и др.). Несмотря на высокую противоопухолевую активность этих препаратов не во всех этих случаях удается достичь выздоровления детей. В чем же дело? Быть может, у части больных мы имеем дело не с опухолью Вильмса, а с другими гистологическими видами новообразований почки: светлоклеточная саркома, рабдоидный вариант НБ? Не случайно сегодня эти виды опухолей выделены в самостоятельную группу новообразований, имеющих плохой прогноз. В связи с этим особое значение приобретает тщательность гистологического анализа опухоли, применение всех существующих методов морфологической верификации, включая иммуногистохимический анализ.

Прежде чем перейти к вопросам лечения НБ, необходимо остановиться на клинической классификации, используемой сегодня для определения распространенности опухолевого процесса. Именно стадия болезни определяет в конечном итоге стратегию и тактику терапии при данном виде новообразования.

Классификация НБ

Для определения степени распространенности злокачественного процесса предложена международная классификация по системе TNM, 4-е издание (1992) с рекомендациями Международного союза онкопедиатров (SIOP). Данная классификация одобрена Международным противораковым союзом и национальным Комитетом ТММ, включая Американский противораковый союз (AJCC).

T — первичная опухоль

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 — первичная опухоль не определяется;

T1 — опухоль одной почки до 80 см² (включая почку);

T2 — опухоль одной почки более 80 см² (включая почку).

Примечание: площадь опухоли определяется путем перемножения вертикальных и горизонтальных размеров новообразования, включая размеры почки, определенные на рентгенограмме.

T3 — опухоль одной почки с разрывом до лечения;

T4 — двусторонние опухоли.

N — регионарные лимфатические узлы

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 — нет признаков регионарного поражения лимфатических узлов;

N1 — регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.

M — отдаленные метастазы

Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 — нет признаков отдаленных метастазов;

M1 — имеются отдаленные метастазы.

Представленные выше категории T, M, M группируются в стадии заболевания, которые демонстрируют степень распространения патологического процесса.

pTNM — патогистологическая классификация

pT — первичная опухоль.

pTx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

pT0 — первичная опухоль не определяется;

pT1 — опухоль расположена внутри почки, полностью инкапсулирована, возможно полное удаление, по краю резекции при гистологическом исследовании опухолевая ткань отсутствует;

pT2 — опухоль распространяется за пределы капсулы или паренхимы почки*, возможно полное удаление опухоли;

pT3 — опухоль распространяется за пределы капсулы или паренхимы почки, возможно ее частичное удаление или предоперационный или интраоперационный разрыв;

pT3a — микроскопически определяемая резидуальная опухоль, ограниченная ложем опухоли;

pT3b — макроскопически определяемая резидуальная опухоль или наличие злокачественного асцита;

pT3c — пробное хирургическое вмешательство, невозможность удаления опухоли;

pT4 — двусторонние опухоли.

pN — регионарные лимфатические узлы

pNx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

pN0 — нет признаков регионарных метастазов;

pN1 — регионарные лимфатические узлы поражены метастазами:

pN1a — регионарные пораженные лимфатические узлы могут быть полностью удалены;

pN1b — регионарные пораженные лимфатические узлы могут быть удалены лишь частично;

pM — отдаленные метастазы

Представленные категории pT, pK, pM были сгруппированы в патогистологические стадии, показывающие степень радикальности выполненного хирургического вмешательства.

Представленные клиническая и патогистологическая классификации наиболее полно отражают распространенность опухолевого процесса и дают представление о радикальности хирургического вмешательства, что определяет стратегию и тактику терапии при НБ у детей.

* Включаются понятия: разрыв почечной капсулы и/или микроскопическая верификация опухоли за пределами капсулы; наличие опухолевых тромбов в почечных сосудах вне почки; распространение за почечную лоханку и/или мочеточник, клетчатку около лоханки [5].

Принципы лечения НБ у детей

Стратегия терапии **локализованных форм (I—II стадия) НБ** предполагает комбинированное лечение (сочетание хирургического и лекарственного методов). До начала противоопухолевой терапии диагноз НБ устанавливается на основании комплексного обследования, включающего морфологический анализ. Выполняется цитологическое исследование опухолевого материала, полученного методом аспирационной пункции опухоли тонкой иглой.

В случае отсутствия морфологического подтверждения диагноза, что чаще бывает при I стадии опухоли Вильмса (небольшие размеры новообразования, когда получить опухолевый материал затруднительно), рекомендуется начать лечение с операции. При опухоли небольших размеров может быть выполнено органосохраняющее хирургическое вмешательство в объеме резекции почки с опухолью. Такая операция сопровождается обязательным срочным гистологическим исследованием края резекции для установления радикальности операции. При невозможности проведения органосохраняющей операции производят нефроуретерэктомию.

Если диагноз НБ подтвержден данными цитологического исследования, на первом этапе больному назначается предоперационная химиотерапия винкристином (1, 8, 15-й дни) и дактиномицином (1-й день). При отсутствии эффекта или при сокращении размеров первичной опухоли менее чем на 50% данный режим химиотерапии дополняется введением адриабластина (15-й день).

На втором этапе выполняют нефроуретерэктомию.

При выполнении операции следует выбрать наиболее приемлемый доступ к органу с целью создания оптимальных условий для адекватного хирургического вмешательства [6]. Значение оперативного доступа в онкологии чрезвычайно велико. Недооценка данного положения может привести к целому ряду осложнений, иногда опасных для жизни пациента. Мы рекомендуем при выполнении органосохраняющего хирургического вмешательства использовать только трансперитонеальный (трансабдоминальный) доступ. Преимущество этого доступа состоит в принципиальной возможности обнажения и пережатия сосудистой почечной ножки в самом начале операции. Целесообразно при использовании трансперитонеального доступа выполнять разрез или по средней линии, или поперечно (начиная от средней линии, на 2—3 см выше пупка, к нижнему краю XII ребра до средней подмышечной линии). Хирургические разрезы выполняют электроиглой или ультразвуковым скальпелем, что менее травматично и значительно уменьшает кровопотерю во время операции. Во время хирургического вмешательства хирург дол-

жен помнить о принципах абластики и возрастных особенностях пациентов.

Важным обстоятельством является и то, что во время операции, помимо почки, пораженной опухолью, и мочеточника, удаляются и околопочечная жировая клетчатка и ткани, подозрительные в отношении опухолевого поражения (при невозможности их удаления производится биопсия участков тканей). Во время операции и при последующем гистологическом исследовании операционного материала осуществляется послеоперационное или патогистологическое стадирование, которое может внести коррективы в дальнейшую лечебную тактику.

При совпадении клинической (cSI—cSII) и патогистологической (pSI—pSII) стадий НБ назначают адъювантную химиотерапию. 1-й послеоперационный курс включает: винкристин 1,5 мг/м² внутривенно (в 1, 8, 15-й дни) + дактиномицин 1000 мкг/м² внутривенно капельно (в 1-й день). Последующие 5 курсов проводятся в режиме: винкристин 1,5 мг/м² внутривенно (в 1-й и 8-й дни) и дактиномицин 1000 мкг/м² внутривенно капельно (в 1-й день). Всего больному назначается 6 курсов послеоперационной химиотерапии с интервалами в 3 нед.

Когда при гистологическом анализе операционного материала обнаруживают опухолевую ткань за пределами почки или опухолевые тромбы в сосудах почки за пределами органа (почечные артерия и вена), т.е. стадию pSIIa, дальнейшая тактика меняется и определяется распространенностью опухолевого процесса. Режим химиотерапии аналогичен таковому при cS3 и дополняется послеоперационным облучением ложа удаленной почки.

При **местно-распространенных и диссеминированных формах НБ (III и IV стадии)** проводят неоадъювантную полихимиотерапию и операцию на почке, пораженной опухолью, в объеме уретеронефрэктомии, послеоперационное дистанционное облучение ложа удаленной почки с опухолью с захватом лимфатических коллекторов на соответствующей стороне поражения и, разумеется, послеоперационную полихимиотерапию.

В отделении трансплантации костного мозга и высокодозной химиотерапии НИИ детской онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН разработан и успешно применяется с 1993 г. совместный Российско-Американский протокол лечения III—IV стадий опухоли Вильмса.

Предоперационная химиотерапия включает индуктивную фазу, состоящую из 2 циклов (**режим А**): винкристин 1,5 мг/м² внутривенно (в 1, 8, 15-й дни + на 22, 29, 36-й дни); дактиномицин 1200 мкг/м² внутривенно капельно (в 1-й и 22-й дни); адриамицин 50 мг/м² внутривенно капельно (в 1-й и 22-й дни).

После курса предоперационной химиотерапии оценивают эффект лечения. При его отсутствии на 7-й день после окончания второго индуктивного цикла, при удовлетворительных показателях крови (лейкоциты > 1500 и тромбоциты > 100 тыс.), больному назначают дополнительно 2 цикла химиотерапии по схеме: вепезид 100 мг/м^2 внутривенно капельно (в 1—5-й дни + на 22—26-й дни); ифосфамид 1800 мг/м^2 внутривенно капельно (в 1—5-й дни + на 22—26-й дни).

Введение ифосфамида сопровождается назначением месны (1800 мг/м^2) и гидратации (2 л/м^2).

Следует отметить, что второй цикл химиотерапии (вепезид + ифосфамид) начинается при восстановлении показателей крови не ниже указанных величин (см. выше).

Следующий этап лечения — хирургический — предполагает трансперитонеальную нефроуретерэктомию и удаление возможных метастатических лимфатических узлов и других тканей, пораженных опухолью.

Послеоперационная химиотерапия начинается сразу после заживления раны и включает в себя 4 цикла с интервалом в 4 нед. Схема и режим химиотерапии следующие: винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно (в 1-й день); дактиномицин 1200 мкг/м^2 внутривенно капельно (в 1-й день); циклофосфан 600 мг/м^2 внутривенно капельно (в 1-й и 2-й дни) с последующей гидратацией (2 л/м^2).

В процессе химиотерапии осуществляется динамический контроль за системами кроветворения, мочевыделения, деятельностью печени и сердца. При нарушении функции органов и систем показано проведение соответствующей корригирующей терапии. При нарастании лекарственной токсичности химиотерапия может быть временно прекращена до нормализации деятельности органов и систем.

Лучевая терапия

Лучевая терапия больным НБ проводится в отделе радиационной онкологии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

При I—II стадиях НБ лучевая терапия не назначается.

Лучевое лечение является важной составной частью комплексной терапии у больных с III—IV стадиями опухоли Вильмса и проводится в случаях:

— обнаружения опухолевых клеток по линии резекции сосудистой ножки, которые выявлены при плановом гистологическом анализе (сS3a) при отсутствии резидуальной макроскопической опухоли;

— повреждения капсулы опухоли во время операции;

— наличия регионарных опухолевых очагов вне почки.

Во всех перечисленных случаях СОД составляет $10,8 \text{ Гр}$ на половину живота.

При лучевом лечении используется мегавольтное фотонное излучение линейного ускорителя, что соответствует мировым стандартам детской онкологии.

Локально-регионарное облучение заключается в воздействии на ложе опухоли, включающее всю зону распространения опухоли внутри брюшной полости исходно или до операции. Объем опухоли устанавливается путем тщательного анализа данных операции, рентгеновской компьютерной томографии, ультразвуковой вычислительной томографии и/или магнитного резонанса.

При метастазах в легких, даже при их полном (рентгенологическом) исчезновении в результате пред- и послеоперационных курсов химиотерапии, облучение легких является обязательным. Очаговая доза при тотальном облучении легких достигает 15 Гр в течение 3 нед. На оставшиеся единичные метастазы дополнительно подводится доза $10—12 \text{ Гр}$.

Результаты лечения НБ

НБ — это тот вид злокачественных новообразований детского возраста, на примере которых можно продемонстрировать приблизившуюся победу человечества над раком. Главными аргументами этого серьезного вывода являются результаты 5-летней выживаемости при опухоли Вильмса (данные НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2000 г.):

- при I стадии заболевания излечивается 95—98% больных;
- при II стадии — 90—95%;
- при III стадии — до 70%;
- при IV стадии — 50%.

Литература

1. Дурнов Л.А. Злокачественные опухоли почек у детей (опухоль Вильмса). — М.: Медицина, 1967. — С. 7, 94, 105.
2. Москачева К.А. Злокачественные опухоли почек у детей. — М.: Медгиз, 1953. — С. 111—112.
3. Терновский С.Д. Об опухолях почек у детей // Новый хирургич. арх. — 1931;

22; 4. — С. 534—545.
4. Dargeon H.W. Tumors of childhood. — New York, 1960.
5. Шписсл Б., Беарс О.Х., Херманек Т.Т. и др. Атлас ТКМ / Иллюстрированное руководство по ТКМ/рТММ классификации злокачественных опухолей. — Минск: Бел. ЦНМИ. — 1995.

6. Дурнов Л.А., Лебедев В.И., Шароев Т.А., Рошин Д.А. Оперативные доступы при опухолях почек: Методические рекомендации. — М.: РОНЦ РАМН, 2000.
7. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Сигел Ст.Э. Настольная книга детского онколога. — М.: Параллель, 1994. — С. 135.



КИТРИЛ®

ОСОЗНАННЫЙ ВЫБОР ПРОФЕССИОНАЛА

Современная проблема цитостатической терапии:

- Высвобождение серотонина из поврежденных enteroхромаффинных клеток слизистой ЖКТ на фоне проведения цитостатической терапии и его связывание с 5-HT₂ – рецепторами афферентных нейронов блуждающего нерва и ЦНС приводит к возбуждению рвотного центра.
- Цитостатическая химиотерапия в 70-80% случаев сопровождается тошнотой и рвотой.
- Более 80% больных считают тошноту и рвоту основным нежелательным последствием химиотерапии.¹

Уникальное молекулярное строение Китрила позволяет добиться эффективного предотвращения тошноты и рвоты за счет качественного неконкурентного пролонгированного селективного связывания с 5-HT₃ – рецепторами.

Китрил® – высокоэффективный и безопасный антизметик

- Однократный прием минимальной дозы обеспечивает 24 часовую защиту от тошноты и рвоты.²
- Эффективность более чем у 60% больных, не ответивших на лечение другими антизметиками.³
- Минимальный риск лекарственных взаимодействий
- Отсутствие ограничений по использованию у больных с сердечно-сосудистой патологией
- Не требуется коррекции дозы при печеночной и почечной недостаточности
- Равная эффективность пероральной и инъекционной форм
- Продолжительность внутривенной инфузии – 30 секунд

Препарат включен в список льготных лекарственных препаратов МЗ РФ

¹ Graves T. *Rharmacotherapy*, 1992;12:337-345

² Perez PR et al. *J.clin.Oncol*, 1998; 16:754-760

³ Carmichael J., Cantwell B.M.J., Cupissol B et al// *Anticancer drugs*, 1998;9:381-5



«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Базель, Швейцария
125445, Москва, ул. Смольная, 24Д
Тел.: 258 2777, факс: 258 2771
<http://www.roche.ru>



КИТРИЛ®
гранисетрон
Таблетки и инъекции