

Retroperitonealis liposarcoma

Németh Hajnalka, Kovács Erzsébet, Sápy Péter, Pásztor Éva,
Dezső Balázs, Szöllősi Zoltán, Pfliegler György

RETROPERITONEAL LIPOSARCOMA

BEVEZETÉS – A liposarcoma malignus lágy szöveti daganat, amely a tumorok kevesebb mint 0,1%-át teszi ki. A liposarcomák körülbelül 20%-a indul ki a retroperitoneumból. Kezelésük során az elsőként választandó eljárás a radikális sebészi eltávolítás, ami potenciálisan kuratív beavatkozás. A retroperitonealis tumor lokális növekedésének kontrolljára palliatív kemo- és/vagy radioterápia adható.

ESETISMERTETÉS – Huszonnyolc éves férfi betegünkél fogyás, gyengeség és hasi feszülés háttérében hatalmas dedifferenciált retroperitonealis liposarcoma igazolódott. A tumor agresszíven növekedett és recidivált. Többször került sor sebészi reszekcióra, az első két alkalommal kuratív, majd palliatív céllal. A retroperitonealis tumortömeg mérséklésére többféle kemoterápiás protokollt alkalmaztunk sugárkezeléssel kiegészítve. A kombinált kezelés hatására a retroperitonealis tumor növekedése átmenetileg megállt, a beteg nyomási fájdalmai csökkentek, életminősége kielégítő volt. Végül a jobb csípőízület csontjaiban, a tüdőben és a serous hátyákon multiplex áttétek jelentek meg, amelyek következtében a beteg a diagnózis felállítását követően 44 hónappal elhunyt.

KÖVETKEZTETÉS – Tekintettel a lokális recidívák és a távoli áttétek jelentős arányára, a nagy malignitású, retroperitonealis liposarcomák esetében az ifosfamid-doxorubicin alapú kombinált kemoterápia a komplett sebészi reszekciót követően is ajánlott, a metasztázisok és a recidívák megjelenésének megelőzése, illetve késleltetése céljából.

INTRODUCTION – Liposarcoma is a malignant soft tissue tumour, which represents less than 0.1% of all human cancers. Approximately 20% of liposarcomas arise in the retroperitoneum. Radical surgical excision is potentially curative, making it the first choice of treatment. For local tumour control palliative chemo- and/or radiotherapy can be used.

CASE REPORT – A 28-year-old man with a history of weight loss, fatigue and abdominal tightness was diagnosed to have a giant dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma, which showed aggressive growth and gave local recurrences. Multiple surgical excisions were performed, the first two times with curative, subsequently with palliative intent. To reduce the retroperitoneal tumour mass, several chemotherapeutic regimens were applied with complementary radiotherapy. As a result of the combinational therapy, tumour growth stopped temporarily, pressure pain subsided and the patient's quality of life was satisfactory. Finally, distant metastases developed in the bones of the right hip, in the lung and on the serous membranes and after 44 months of follow-up the patient died.

CONCLUSION – It has been postulated that ifosfamide and doxorubicin based combined chemotherapy prevents or postpones the development of distant metastases. Considering the significant risk of local and distant recurrences, the use of ifosfamide-doxorubicin based combined chemotherapy is recommended in high-grade retroperitoneal liposarcoma, even following complete surgical excision.

liposarcoma, retroperitoneum, reszekció, kemoterápia, sugárkezelés

liposarcoma, retroperitoneum, resection, chemotherapy, radiotherapy

dr. Németh Hajnalka (levelező szerző/correspondent), dr. Kovács Erzsébet, dr. Pfliegler György:
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet,
II. Belgyógyászati Klinika, Ritka Betegségek Tanszéke/University of Debrecen, Medical and Health
Science Centre, Institute of Medicine, Second Department of Medicine, Division of Rare Diseases;
H-4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: nemethhajnalka@hotmail.com
dr. Sápy Péter: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Sebészeti Intézet,
II. Sebészeti Klinika/University of Debrecen, Medical and Health Science Centre, Institute of Surgery,
Second Department of Surgery; Debrecen
dr. Pásztor Éva: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Radiológiai
Klinika/University of Debrecen, Medical and Health Science Centre, Department of Radiology;
Debrecen
dr. Dezső Balázs, dr. Szöllősi Zoltán: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Patológiai Intézet/University of Debrecen, Medical and Health Science Centre, Institute of
Pathology; Debrecen

Érkezett: 2007. július 16. Elfogadva: 2007. október 9.

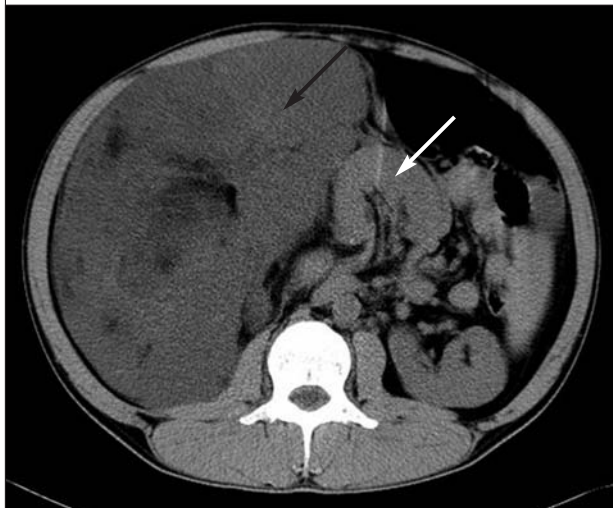
A liposarcoma ritka, mesenchymalis eredetű, malignus daganat, amely zsírszövetirányú differenciációt mutat. A liposarcomák 20%-a a retroperitoneum területén alakul ki, így a lymphomák után a második leggyakoribb primer retroperitonealis tumor (1). A retroperitonealis liposarcoma kezdetben tünetszegény, a panaszok megjelenéséig igen nagy méretűre növekedhet. Első vonalbeli kezelése a radikális sebészi excízió, ami kuratív lehet. Az ismételten recidiváló, kiterjedt tumoros folyamat kezelése nehéz, több szakma összefogását igénylő feladat. Közleményünkben egy 28 éves fiatalember esetét ismertetjük, akinél a retroperitonealis liposarcoma többszörös sebészi kímetszés, valamint kombinált kemo- és radioterápia ellenére is ismételten recidivált, illetve távoli áttéteket adott.

Esetismertetés

A 28 éves férfi beteg anamnézisében jelentősebb megbetegedés nem szerepelt. 2002 márciusában gyengeség, fogyás, hasi feszülés miatt indult kivizsgálás klinikánkon. Fizikális vizsgálattal alultápláltságot, halványabb nyálkahártyákat és a jobb hasfél egészének kitöltöttségét észleltük. Laborleleteiből enyhe vashiányos anaemia, magas süllyedés és CRP-érték emelhető ki. A máj- és vesefunkciós paraméterek, valamint a tumorantigének normális tartományban voltak. Hasi ultrahang- és CT-vizsgálat a jobb hypochondriumban a kismedencéig érő térfoglalást írt le, ami betejt a máj állományába, és diszlokálta a jobb vesét (1. ábra). A terime húgyúti obstrukciót nem okozott, viszont gasztroszkópia során a gyomor lumenének szinte teljes kompresszióját észleltük. Hengerbiopsziára került sor. Szövettani vizsgálattal mesenchymalis daganatot vélelmeztek, de a vizsgálati anyag kis mennyisége miatt

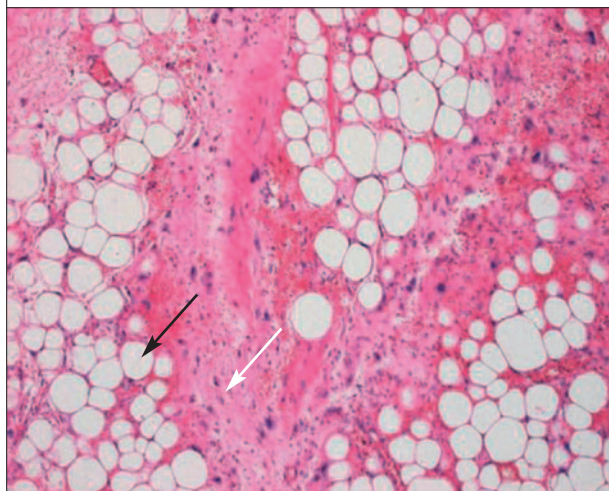
1. ÁBRA

Hasi CT-felvétel. Hatalmas terime a jobb hypochondriumban (fekete nyíl), ami diszlokálta a jobb vesét (fehér nyíl)



2. ÁBRA

Szövettani vizsgálat. Dedifferenciált liposarcoma. A jól differenciált, lipogenezist mutató részek (fekete nyíl) között differenciálatlan, orsósejtes területek (fehér nyíl) láthatók (hematoxilin-eozin festés, hússzoros nagyítás)



nem tudtak pontos diagnózist adni. Távoli metasztázist nem találtunk.

2002 áprilisában sebészi feltárást végeztek. A 35×20×15 cm-es daganat összekapaszkodott a jobb mellékvesével, ezért csak jobb oldali adrenalectomiával egybekötve tudták egészében eltávolítani. A szövettani vizsgálat dedifferenciált liposarcomát eredményezett (2. ábra). Ezt követően két ciklus AIM (23,5 mg/m²/nap doxorubicin, 1,2 g/m²/nap ifosfamid és 1000 mg/m²/nap mesna, két napig) kemoterápiában részesült. Az emellett kialakult lokális recidíva miatt 2002 júliusában mitoxantron-cisplatin kezelés indult (12 mg/m²/nap mitoxantron az első napon és 23,5 mg/m²/nap cisplatin az első-harmadik napokon), amiből decemberig öt ciklust kapott. 2002 októberében a jobb hasi régiót 40 Gy összdózissal sugarazták be. Bár a kombinált kemo- és radioterápia hatására a tumor megkisebbedett, nem regrediált teljesen, ezért 2003 januárjában az akkor 6 cm-es elváltozás sebészi eltávolítására került sor. 2003 márciusában a PET-vizsgálat reziduális tumort, illetve távoli metasztázist kizárt. A 2003 novemberében végzett kontroll-CT-n újabb recidíva ábrázolódott. Az ismételt sebészi beavatkozás során a tumor teljes exstirpációjára nem volt kivitelezhető, mivel a daganat betejt a vena cava inferior mögé.

2004 januárjában bal alsó végtagi mélyvénás thrombosis alakult ki. 2004 áprilisában palliatív reszekcióra és adhaesiolysisre került sor. 2004 július és 2005 januárja között hat ciklus vinblastin-dacarbazin kezelésben (6 mg/m²/nap vinblastin az első napon és 235 mg/m²/nap dacarbazin az első öt napon) részesült. A 2005 áprilisában elvégzett hasi CT-vizsgálat a folyamat progresszióját mutatta, a jobb hasfélben 20×18×25 cm-es térfoglalás ábrázolódott. Kombinált kemo- és radioterápia indult. A beteg 2005 májusa és július között három ciklus vinblastin-methotrexat kezelésben részesült (9 mg/m²/nap vinblastin, 18 mg/m²/nap methotrexat

3. ÁBRA

Bonctermi felvétel. A hasüregben 25×30 cm-es tumort találtak, amely az egész hasi komplexumot magába foglalta. A daganatban necroticus részek (fekete nyíl) mutatkoztak



és kalcium-folinát egy napig), illetve a jobb hasi régióra 60 Gy összdózú besugárzást kapott. A negyedik ciklus vinblastin-methotrexat kezelést peritonsillaris abscessus miatt szeptemberre kellett halasztani. Az ekkor készült CT-vizsgálat alapján a tumor növekedése megállt, és benne necroticus területek alakultak ki. Szeptember végén a bal csípőízületben lyticus metasztázisok igazolódtak, amelyekre 30 Gy összdózisú besugárzást kapott intravénás biszfoszfónátkezelés mellett. 2005 októberében kétoldali tüdőmetasztázis, illetve a jobb mellkasfélben kis mennyiségű folyadék jelent meg, amelynek punkciójától thrombocytopenia miatt eltekintettünk. November elején fulladás miatt került felvételre, a mellkas-röntgenfelvételen a jobb tüdő fedett volt. Előkészítést követően 400 ml véresen festenyzett folyadékot pungáltunk. Állapota fokozatosan rosszabbodott, majd 2005. november 28-án a beteg elhunyt.

A boncolás során a hasüregben, dominálón a jobb oldalon, 25×30 cm-es terimét találtak, amely benyomult a máj állományába (3. ábra). A jobb mellüregből 2500 ml véres-savós folyadékot bocsátottak le, a jobb tüdő atelectasiás volt. A pleura és a peritoneum felszínén multiplex metasztázisok mutatkoztak (4. ábra), valamint bal oldali vese- és mellékveseáttétre derült fény. Közvetlen halálokként légzési elégtelenséget jelöltek meg.

4. ÁBRA

Bonctermi felvétel. Peritonealis metasztázisok (fekete nyíl)



Megbeszélés

A liposarcomák a malignus daganatok kevesebb mint 0,1%-át adják (2). A retroperitoneumból kiinduló lágyrész-sarcomák 14–18%-a liposarcoma. Felnőttkori daganat, férfiakban kissé gyakoribb, mint nőkben. Kialakulásában felmerült kémiai karcinogének, trauma, irradiáció és genetikai tényezők szerepe, de a kórkép eredete lényegében ismeretlen (3).

A retroperitonealis liposarcoma legtöbbször a posterior perirenalis területről indul ki, és a vesét előre és a középvonal felé diszlokálja. Komprimálhatja a vese-medencét, illetve az uretert, így postrenalis veseelégtelenséget okozhat. A retroperitonealis liposarcomák hatalmasra nőhetnek, a szakirodalomban közölt legnagyobb daganat mérete 50×48×45 cm (4). A liposarcomák lokálisan agresszív, recidiválásra hajlamos tumороk. Felismerésükkor többnyire nem állnak fenn távoli metasztázisok, de a későbbiekben számolni kell ezek kialakulásával. Áttétek leggyakrabban a tüdőben és a májban jelennek meg.

A retroperitonealis liposarcoma tünetei nem specifikusak. A daganat első jele legtöbbször a háskörfogat fokozatos növekedése fogyás mellett. Gyengeség, hőemelkedés, fájdalom, anaemia léphet fel. Az erek, az idegek és a környező szervek diszlokációja, kompressziója okozhat panaszokat. A retroperitonealis tumor méretétől függően a fizikális vizsgálat során akár tapintható is lehet, jelenléte hasi ultrahangvizsgálattal igazolható. A primer daganat kiterjedésének meghatározásában a CT-vizsgálatnak van elsődleges szerepe. A PET főként a lokális recidívák és a távoli metasztázisok felismerésében segít (5). A hengerbiopszia könnyen elvégezhető mintavételi eljárás, ami megfelelő anyagot biztosít a szövettani diagnózis megadásához.

A leggyakoribb szövettani forma a jól differenciált liposarcoma, amit lipoblastok és nagy mennyiségű zsír képződése jellemez. Amennyiben a jól differenciált területek mellett lipogenezist nem mutató, orsósejtes vagy pleomorph régiók is találhatóak, dedifferenciált

1. TÁBLÁZAT

A liposarcoma szövettani formáinak gyakorisága, és a betegek öt éves túlélési aránya a szövettani altípus függvényében

| Szövettani forma | Gyakoriság | Túlélés |
|-------------------|------------|---------|
| Jól differenciált | 46% | 93% |
| Dedifferenciált | 18% | 44% |
| Myxoid | 18% | 92% |
| Kerek sejt | 10% | 74% |
| Pleomorph | 8% | 59% |

liposarcomáról beszélünk. A myxoid típusnál többségében közepes nagyságú, citoplazmatikus zsírt tartalmazó sejtek láthatók gazdagon kapillarizált, mucoid mátrixban. A kerek sejt variáns ritkán fordul elő, kifejezett malignitást mutat. A pleomorph forma a legritkább altípus, amelyre lipidtermelést nem mutató, differenciálatlan sejtek jellemzők (3). A különböző szövettani csoportok előfordulási gyakoriságát az 1. táblázatban szemléltetjük. A retroperitoneum területén többnyire a differenciált és a dedifferenciált altípusok fordulnak elő (6). A liposarcomák immunhisztokémiai vizsgálattal vimentin- és S-100-fehérje-pozitivitást mutatnak.

A liposarcomás betegek túlélését az életkor, a nem, a primer tumor nagysága, kiindulási helye, reszekabilitása és szövettani típusa befolyásolja. Az előrehaladott életkor, a férfi nem, a nagy tumortömeg, a retroperitonealis lokalizáció és az irrezekabilitás kedvezőtlen prognosztikai tényezők. A jól differenciált és a myxoid altípusok mérsékelt, a dedifferenciált, kerek sejt és pleomorph formák magas malignitású folyamatok. Az 1. táblázatban a liposarcomás betegek öt éves túlélését mutatjuk be a szövettani altípus függvényében (6).

A retroperitonealis liposarcoma kezelésére az egyetlen potenciálisan kuratív beavatkozás a teljes sebészi kimetszés. Erre akár a tumorról szomszédos hasüregi szervek feláldozása árán is törekedni kell, mivel inkomplett reszekció esetén a hároméves túlélés mindössze 43%-os (7). A teljes reszekció elérése sok esetben nehéz feladat, mert a daganatok legtöbbször a felismerés idejére jelentős méretet ér el, illetve a szomszédos szervekkel összekapcsolódik. Az inkomplett reszekció nem javítja a túlélést, ezért elvégzése csak akkor ajánlott, ha ezzel a beteg panaszai,

illetve a létfontosságú hasüregi szervek kompressziója mérsékelhető (8).

Preoperatív sugárkezeléssel bizonyos esetekben csökkenthető a tumortömeg, így lehetővé válhat komplett reszekció elvégzése. A kiújulás megelőzésében, illetve a tumortömeg mérséklésében az adjuváns radioterápia szintén szerephez jut (9). A magas

malignitású lágy szöveti sarcomák nagyobb arányban reagálnak kemoterápiára, mint az alacsony malignitásúak (10). A rekurráló, irrezekabilis retroperitonealis liposarcoma kémiai kezelése során a leggyakrabban alkalmazott szerek a doxorubicin, az ifosfamid és a dacarbazin, illetve ezek kombinációi (11). Japán szerzők sikeresen alkalmaztak preoperatív kombinált kemoterápiát a tumorméret csökkentésére (12).

A retroperitonealis dedifferenciált liposarcomák 83%-a recidivál és 30%-a ad metasztázist három éven belül (13). Mivel a betegek többnyire még a távoli áttétek megjelenése előtt, a tumor helyi hatásai következtében meghalnak, a retroperitonealis recidívák megelőzése, illetve kezelése kívánatos (11). A nem reszekabilis retroperitonealis liposarcomában szenvedő betegek esetében a fő cél az, hogy a daganat növekedését és a nyomási tünetek kialakulását a megfelelő életminőség fenntartása mellett tudjuk megakadályozni. Erre a palliatív sugár- és kemoterápia alkalmas, akár kombinációban is. Magyar szerzők ismertették dedifferenciált retroperitonealis liposarcomás betegük kombinált kémiai és sugárkezelését (CED-protokoll: ciklofoszamid, epirubicin, dacarbazin és 60 Gy besugárzás) (2). Saját betegünknel a 2005 nyarán alkalmazott kombinált kemo- és radioterápia hatására a retroperitonealis tumor növekedése megállt, a beteg nyomási fájdalmai csökkentek, életminősége kielégítő volt. A kontroll-CT-n a tumorban mutatkozó necroticus területek szintén a kezelés hatékonyságát jelezték. Mivel a beteg a távoli áttétek következtében hunyt el, az alkalmazott kezelés megfelelő volt a retroperitonealis daganattömeg uralására.

Egy retrospektív analízis szerint a myxoid és pleomorph liposarcoma relatíve kemoszenzitív a liposarcoma többi szövettani formájához viszonyítva. A myxoid és pleomorph liposarcomás betegek 48%-a, a jól differenciált és dedifferenciált formákban szenvedőknek viszont csak a 11%-a reagál kemoterápiára (14). Eilber és munkatársai által végzett felmérés szerint a nagy malignitású, végtagi liposarcomás betegek öt éves metasztázismentes túlélése 81%-os volt, ha ifosfamid- és doxorubicinalapú kombinált kemoterápiában részesültek, míg kémiai kezelés nélkül a metasztázismentes túlélés csak 63%-nak adódott (15). Ezek alapján feltételezhető, hogy az ifosfamid-doxorubicin kombináció a mikroszkópikus méretű áttéteket is elpusztítja, illetve növekedésüket gátolja. Mivel a végtagi liposarcomás betegek mortalitásáért alapvetően a távoli metasztázisok felelősek, ifosfamid- és doxorubicinalapú kombinált kezeléssel túlélésük javítható. Kérdés, hogy ezek az eredmények mennyiben vetíthetők ki a retroperitonealis liposarcomás betegek-re, hiszen a kemoterapeutikumokra érzékenyebb szövettani altípusok többnyire a végtagokon fordulnak elő. Mindazonáltal, mint saját betegünk esetében is, ha a retroperitonealis tumor lokális növekedésének kontrollja megoldott, a beteg túlélését feltehetőleg meghosszabbítja, ha a távoli metasztázisok megjelenését késleltetjük. Ezek alapján a nagy malignitású, retroperitonealis kiindulású liposarcomák esetében is ked-

A retroperitonealis liposarcoma kezelésére az egyetlen potenciálisan kuratív beavatkozás a teljes sebészi kimetszés.

vező hatású lehet az ifosfamid-doxorubicin alapú kombinált kemoterápia, akár a komplett sebészi reszekciót követően is.

Következtetések

A retroperitonealis liposarcoma ritkasága nagyban megnehezíti a szövettani alcsoportokra lebontott, prospektív randomizált klinikai vizsgálatok végzését. Ezek hiányában pedig, bár ajánlások adhatók, nehéz

definitív következtetésre jutni a megbetegedés optimális kezelését illetően. A retroperitonealis liposarcoma kezelésének alapját a teljes sebészi kimetszés jelenti, a tumor helyi növekedésének féken tartására palliatív kemo- és/vagy radioterápia adható. A nagy malignitású retroperitonealis liposarcomák esetében komplett sebészi reszekciót követően is ajánlható az ifosfamid-doxorubicin alapú kombinált kemoterápia a távoli metasztázisok megjelenésének megelőzésére vagy késleltetésére, a betegek túlélésének meghosszabbításáért.

IRODALOM

1. Rivo, JE, Cañizares MÁ, García-Fontán E, et al. Liposarcomas mediastínicos de localización atípica. Aportación de 2 casos. *Cir Esp* 2005;77(2):99-101.
2. Bánky B, Bányász Zs, Mayer Á, et al. Óriás retroperitonealis liposzarkóma – Esetbemutató. *Magy Seb* 2005;58:190-93.
3. Khan AN, Chandramohan M. Liposarcoma, soft tissue. *Emedicine* 2005.
4. McCallum OJ, Burke JJ, Childs AJ, et al. Retroperitoneal liposarcoma weighing over one hundred pounds with review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006;103:1152-4.
5. Echenique-Elizondo M, Amondarain-Arratibel JA. Liposarcoma retroperitoneal gigante. *Cir Esp* 2005;77(5):293-5.
6. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, et al. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity or trunk. *Ann Surg* 2006;244:381-91.
7. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 2003;238:358-71.
8. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, et al. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma. Analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998;228(3):355-65.
9. McGinn CJ. The role of radiation therapy in resectable retroperitoneal sarcomas. *Surg Oncol* 2000;9:61-5.
10. Glabbeke M, Oosterom AJ, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: An analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens – A European organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group study. *J Clin Oncol* 1999;17:150-57.
11. Goss G, Demetri G. Medical management of unresectable, recurrent low-grade retroperitoneal liposarcoma: integration of cytotoxic and non-cytotoxic therapies into multimodality care. *Surg Oncol* 2000;9:53-9.
12. Ishiguro S, Yamamoto S, Chuman H, et al. A case of resected huge ileocolonic mesenteric liposarcoma which responded to preoperative chemotherapy using doxorubicin, cisplatin and ifosfamide. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(11):735-8.
13. Rivero ERC, Mesquita RA, Machado de Sousa SCO, et al. Detection of TLS/FUS-CHOP fusion transcripts in a case of oral liposarcoma. *Ann Diagn Pathol* 2006;10:36-8.
14. Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, et al. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:2853-60.
15. Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J, et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg* 2004;240:686-97.



EZ ÉVI TÁMOGATÓINK

Köszönjük partnereinknek, hogy 2007-ben hozzájárultak folyóiratunk megjelenéséhez:

Abbott Laboratories Kft.
Amgen Kft.
AstraZeneca Kft.
Bayer HealthCare – Bayer Schering Pharma
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Biotronik Hungária Kft.
Boehringer Ingelheim Pharma Fióktelepe
Boston Scientific Magyarország Kft.
EGIS Gyógyszergyár Nyrt.
GlaxoSmithKline Kft.
Innovatív Gyógyszergyártók Egyesülete
Janssen – Cilag Kft.
Medicons Kft.
Medisan Hungary Kft.
Medtronic Hungária Kft.
Merck Kft. Hungary
MSD Hungary Ltd.

Novartis Hungária Kft.
Novo-Nordisk Hungaria Kft.
Pfizer Kft.
Pharma Nord Kft.
Pozitron-Diagnosztika Kft.
Richter Gedeon Nyrt.
Roche (Magyarország) Kft.
sanofi-aventis zrt.
Schering-Plough Central East AG.
Servier Hungaria Kft.
Siemens Zrt. Orvostechnika
Solvay Pharma Kft.
TEVA Magyarország Zrt.
Trigon Biotechnológiai Zrt.
UCB Magyarország Kft.
Wyeth Kft. (Hungary)