

A primer májdaganat gyógyszeres kezelési lehetőségei

DANK MAGDOLNA, PADÁNYI PÉTER

Semmelweis Egyetem, Onkológiai Központ, Budapest

Levelezési cím:

Prof. Dr. Dank Magdolna, Semmelweis Egyetem
Onkológiai Központ, 1083 Budapest, Tömő utca 25–29.,
e-mail: dank.magdolna@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2018. január 18.

Elfogadva:

2018. január 31.

A hepatocelluláris karcinóma a leggyakoribb, májban jelentkező rosszindulatú daganat, világszerte növekvő incidenciával. Kialakulásában elsődleges szerepe van a krónikus májbetegségeknek, kiemelten a májcirrózisnak. Kuratív kezelés általában korai stádiumban lehetséges, azonban az esetek nagy részében előrehaladott formában kerül felismerésre a betegség. Mind ez idáig előrehaladott esetekben a szorafenib volt az egyedüli szisztémás gyógyszeres kezelési lehetőség, azonban az elmúlt években több új célzott, illetve immunterápiás szer bizonyult hatékonynak első-, illetve másodvonalban is. *Magy Onkol* 62:53–61, 2018

Kulcsszavak: hepatocelluláris karcinóma, szisztémás kezelés, célzott terápia, immunterápia

Hepatocellular carcinoma is the most common primary malignancy of the liver, with increasing incidence worldwide. Chronic liver diseases, especially liver cirrhosis, are the primary risk factors in the pathogenesis. Curative therapy is usually possible only in early disease, however, most cases are diagnosed at advanced stage. Until recently sorafenib was the only viable option for systemic treatment, however, over the past years many new targeted and immunotherapy drugs proved to be efficient in first and second line as well.

*Dank M, Padányi P. Systemic treatment options of primary hepatocellular carcinoma. *Magy Onkol* 62:53–61, 2018*

Keywords: hepatocellular carcinoma, systemic therapy, targeted therapy, immunotherapy

EPIDEMIOLOGIA, RIZIKÓFAKTOROK

A hepatocelluláris karcinóma (HCC) férfiaknál az ötödik, nőknél a kilencedik daganatos halálok. Világviszonylatban évente több mint félmillió új esetet diagnosztizáltak, az életkorillesztett incidencia 5,5–14,9/100 000 lakos [1, 2].

A HCC a májállomány nagy részét alkotó hepatocitákból kiinduló rosszindulatú daganat, elsősorban (60–90%-ban) különböző etiológiájú májcirrózis talaján alakul ki; ritkább a *de novo* tumorigenezis, amikor adenómákból indul ki a malignus transzformáció [3].

Az elmúlt évtizedekben a HCC incidenciája és a betegség okozta mortalitás egyaránt emelkedett. Ennek oka lehet többek között az a tény, hogy az olyan károsító tényezők, mint a hepatitisz B- és a hepatitisz C-infekciók, illetve a már népbetegségnek tekinthető obesitas szintén növekvő incidenciát mutatnak. Mindezek krónikus májbetegséghez, illetve májcirrózishoz vezetnek [2]. A HCC kialakulásában szerepet játszó rizikótényezőket az 1. táblázat foglalja össze [4].

1. TÁBLÁZAT. A májrák kialakulásában szerepet játszó kockázati tényezők

Rizikófaktorok	
Fertőzések	Krónikus hepatitisz B-infekció Krónikus hepatitisz C-infekció Krónikus hepatitisz delta-infekció
Metabolikus betegségek	Herediter hemokromatózis Alfa-1 antitripszin-deficiencia Porphyria cutanea tarda Herediter tirozinémia
Toxinok	Alkohol Aflatoxin B1 Dohányzás (nem domináns rizikófaktor)
Hormonok	Anabolikus szteroidok Ösztrogének Orális fogamzásgátlás
Megelőző májbetegség	Bármely okból kialakult cirrózis
Egyéb	Nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) Nem alkoholos szteatohepatitisz (NASH) Egyes populációkban az elhízás és a diabetes mellitus

Kiemelendő a krónikus májbetegség leggyakoribb kiváltó okai közül a nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), ezen belül a mintegy 5–20%-ban szövettanilag igazolható nem alkoholos szteatohepatitisz (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) szerepe. Bár összehasonlítva a hepatitisz B- és C-fertőzés okozta kórképekkel, a cirrózisba való átalakulás nem alkoholos zsírmáj esetében kevésbé gyakori (kb. az esetek 2,7%-ában), mindenképp szoros obszervációt igényelnek, hiszen megfelelő betegegyüttműködéssel az obesitas, a metabolikus szindróma megelőzésével csökkenthető [5].

DIAGNÓZIS

A HCC diagnosztizálása sokszor nehéz feladat, hiszen a betegség gyakran aszimptomatikus, vagy kevés tünettől jár a korai stádiumokban. Amikor tünetessé válik a beteg, jelentkezhet sárgaság, májtáji diszkomfort és fájdalom, aszcitesz, hepaticus encefalopátia, illetve egyéb nem specifikus tünetek, úgymint láz, általános gyengeség, fogyás [6].

Mind az ESMO (European Society of Medical Oncology), mind az NCCN (National Comprehensive Cancer Network) aktuális ajánlásai javasolják a HCC szempontjából magas rizikóval (krónikus hepatitisz B- és C-infekció magas víruskópiaszámmal, definitív májcirrózis) rendelkező betegek rendszeres ultrahanggal történő szűrését (surveillance) [6, 7]. Több klinikai vizsgálat is rámutatott arra, hogy a rendszeresen, 3–6 havonta történő szűrés a mortalitás csökkenéséhez vezetett a betegség korábbi felismerésének köszönhetően [8, 9]. Itt is kiemelendő a betegegyüttműködés jelentősége, illetve a háziorvosok, alapellátásban dolgozók rendszeres képzése is, hogy a beteg minél előbb adekvát gondozásba, szakellátásba kerüljön.

Sok esetben az ultrahangos vizsgálat önmagában is elegendő lehet a HCC diagnózis gyanújának felállításához. Szükség esetén a diagnózis pontosítható kontrasztanyagot tartalmazó ultrahangvizsgálattal. A hepaticus léziók pontos karakterizálásához, illetve a stádium, azaz a betegség kiterjedésének pontos meghatározásához szükséges többfázisú CT-, illetve bizonyos esetekben máj-MR-vizsgálat elvégzése [10].

Invazív diagnosztikus beavatkozás nem minden esetben szükséges a HCC igazolásához: az UH, CT/MR által leírt specifikus radiológiai kritériumok teljesülése esetén attól el lehet tekinteni. Bizonytalan radiológiai lelet, nem cirrózis talaján jelentkező elváltozás, esetlegesen felmerülő más benignus léziók (noduláris hiperplázia, fibrózis stb.), vagy malignitások (intrahepaticus kolangiokarcinóma) esetén azonban javasolt szövettani mintavétel, legyen az vékonytűs aspirációs citológia vagy core-biopszia [11].

A fenti képkövető vizsgálatok kiegészítéseként laborvizsgálat során az AFP-szint mérése segítséget nyújthat, azonban önmagában emelkedése nem elég szenzitív és nem specifikus a HCC szempontjából, így a biomarker mérése inkább a szisztémás terápia monitorozása során játszhat szerepet [12].

STAGING, KEZELÉSI TERV FELÁLLÍTÁSA

A HCC stádiumának meghatározásához, illetve a megfelelő terápiás modalitás megválasztásához az elmúlt években több rendszert is kidolgoztak.

A TNM-rendszer a májdaganatok esetében a mindennapi klinikai gyakorlatban nem terjedt el, mert elsősorban patológiai információkat nyújt, a máj funkcionális állapotáról nem ad képet. Jelenleg a 2017-ben készített 8. változata van érvényben [2. táblázat] [3].

A régóta ismert és használt Child–Pugh-pontszám elsősorban májcirrózis és annak talaján kialakult HCC esetében

2. TÁBLÁZAT. TNM 8. változat és stádiumbeosztás (3)

Primer tumor (T)			
T0	Nincs tumor		
T1a	2 cm vagy kisebb szoliter tumor érvínvázival vagy anélkül		
T1b	2 cm-nél nagyobb szoliter tumor érvínvázival vagy anélkül		
T2	2 cm-nél nagyobb szoliter tumor vagy multiplex góccok, melyek 5 cm-nél kisebbek		
T3	Multiplex góccok, melyek közül valamelyik lézió 5 cm-nél nagyobb		
T4	A tumor érinti a v. portae vagy a. hepatica fő ágát, vagy szomszédos szervekre (rekeszizom is) terjed, vagy epehólyag/viszcerális peritoneum perforációja látható		
Regionális nyirokcsomó			
Nx	Nyirokcsomóáttét jelenléte nem állapítható meg		
N0	Nincs nyirokcsomóáttét		
N1	Nyirokcsomóáttét jelen van		
Távoli áttét			
M0	Nincs távoli áttét		
M1	Távoli áttét jelen van		
Stádiumbeosztás			
I/A	T1a	N0	M0
I/B	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III/A	T3	N0	M0
III/B	T4	N0	M0
IV/A	bármilyen T	N1	M0
IV/B	bármilyen T	bármilyen N	M1

nyújt segítséget a májfunkció vizsgálatához, az egyes klinikai tünetek (aszцитes, hepatikus enkefalopátia), illetve laborparaméterek (albumin, bilirubin, hemostátusz) értékelésével (3. táblázat) (7).

Európában elsősorban a Barcelona Clinic Liver Cancer stádiumbeosztás terjedt el, mely az 1. ábrán látható (13). Előnye, hogy integrálja a májdaganat több patológiai tulajdonságát (méret, szám, kiterjedés) a Child–Pugh-pontrendszerrel, illetve a beteg teljesítménystátuszával, továbbá egyben terápiás modalitást is rendel az egyes stádiumokhoz. Hátránya, hogy teoretikusan kizárólag cirrózis talaján kialakult HCC esetében értelmezhető, illetve nem veszi figyelembe a sebészi reszekabilitás szempontjából elengedhetetlen funkcionális reziduális májtérfogatot, és nem ad lehetőséget a stádiumok közötti terápiás migrációra.

Meg kell még említeni egyéb klasszifikációs rendszereket is, mint pl. az Okuda-, a CLIP és az ALBI pontrendszer. Az Okuda-rendszert elsősorban Ázsiában használják, alkalmazása során nagy hangsúlyt kap a tumorméret, a cirrózis súlyosságának értékelése, de nem szerepel benne a vaszkuláris invázió és a nyirokcsomóáttét megléte. Kizárólag klinikai prognosztikai pontrendszerként használható, sebészeti beavatkozások megítélésére nem alkalmas (14). A CLIP pontrendszer a tumorfüggő faktorok, mint a morfológia, az AFP-szint, a portális véna trombózis, illetve a cirrózis súlyossága alapján képez prognosztikus pontszámot (15). Az ALBI pontrendszert főleg Japánban használják, mely az albumin- és a bilirubinszintek alapján kalkulál pontértéket, és így sorolja a betegeket prognosztikus csoportokba (16).

Több új prognosztikai markert is vizsgálnak a fentiekben felsoroltakon kívül, a legfrissebb kutatási eredmények alapján. Kimutatták, hogy előrehaladott HCC-ben alacsony szérumszintű vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) szint hosszabb túléléssel társul, illetve az inzulinszerű növekedési faktor 1 (IGF-1) magas szintje hasonlóképpen jobb teljes túléléssel párosul (17, 18).

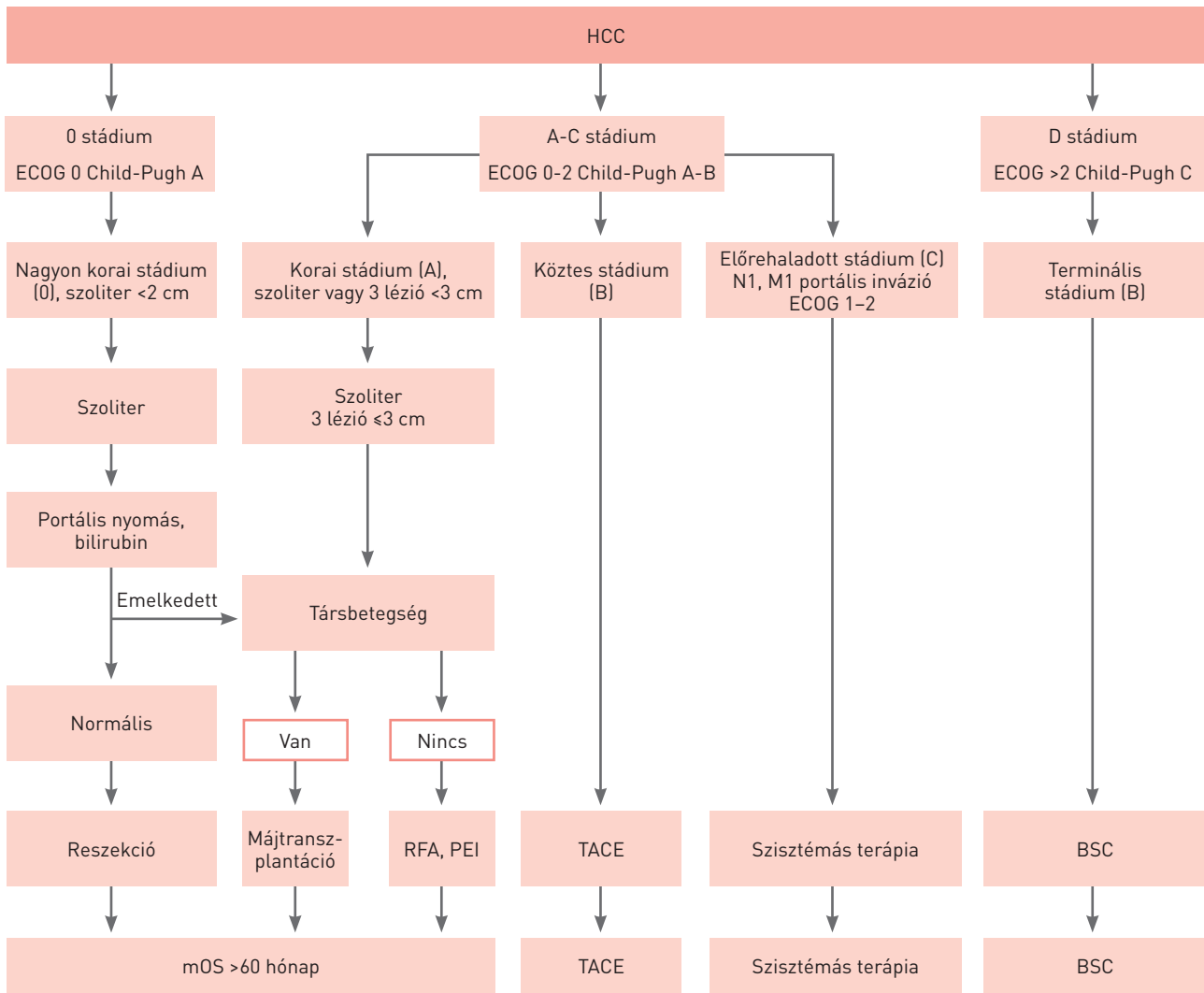
HCC esetében kuratív terápia kizárólag teljes, R0 sebészi eltávolítás esetében lehetséges. Ez lehet reszekció, kisméretű tumor (szoliter lézió <2 cm, vagy 3 lézió <3 cm) esetében radiofrekvenciás abláció, perkután etanolinfúzió, illetve májtranszplantáció – amennyiben az ún. Milánói (USA-ban UNOS) kritériumok teljesülnek (azaz a szoliter tumor ≤5 cm, maximum 3 lézió van jelen, ami ≤3 cm, illetve nincs makrovaszkuláris invázió) (19).

Általánosságban elmondható, hogy műtéti beavatkozás csak ECOG 0 státusz, nagy érkepleteket nem érintő, nem kiterjedt vagy áttétes betegség, illetve Child–Pugh A–B stádiumban javasolt. Azonban kiemelendő, hogy a Child–Pugh C stádium nem feltétlenül kizáró ok transzplantáció szempontjából. Sikeres reszekció esetén az átlagos túlélés a betegek több mint 50%-ában meghaladja az 5 évet, nagyon korai stádiumban akár 90%-os lehet az 5 éves túlélés (6)!

Jó teljesítménystátusz, multinoduláris, májra lokalizálódó betegség (B vagy köztes stádium) esetében lokális artériás beavatkozások [hazánkban ez leginkább transzarteriális

3. TÁBLÁZAT. Child–Pugh-pontszám az NCCN ajánlása nyomán (7)

Pontok	1 pont	2 pont	3 pont
Albumin g/l	>35	28–35	<28
Bilirubin μmol/l	<35	35–50	>50
Protrombin %	>70	40–70	<40
Aszcitesz (képalkotó)	nincs	kevés-közepes	súlyos
Enkefalopátia	nincs	I–II fokú	III–IV fokú
	Child A 5–6 pont	Child B 7–9 pont	Child C 10–15 pont



1. ÁBRA. HCC Barcelonai stádiumbeosztás, 2011-es frissített változat nyomán. RFA: radiofrekvenciás abláció, PEI: perkután etanolinjekció, TACE: transzarteriális kemoembolizáció, BSC: best supportive care, mOS: medián teljes túlélés [13]

[kemo]embolizációt (TACE) vagy kemoperfúziót jelent], illetve radioembolizáció, sugárterápia jön szóba.

Szisztémás gyógyszeres terápia kiterjedt, portális képleteket, nyirokcsomókat vagy extrahepatikus terjedést mutató betegség esetében jön szóba, amennyiben a beteg általános állapota (ECOG 1-(2), Child-Pugh A-B stádium) ezt megengedi. Rossz teljesítménystatusz (ECOG >2, Child-Pugh C) esetében általában palliatív ellátás, ún. best supportive care jön szóba. E stádiumban rendkívül kedvezőtlen teljes túlélés várható (6).

CITOTOXIKUS KEMOTERÁPIA

A hepatocelluláris karcinóma kezelésében a szisztémás citotoxikus kemoterápiának mind a mai napig marginális szerepe van. Ennek oka, hogy az egyes klinikai vizsgálatok

neoadjuváns, adjuváns, illetve palliatív környezetben sem igazoltak egyértelmű előnyt progressziómentes vagy teljes túlélésben, vagy csak igen szerény eredményeket hoztak.

Leung és mtsai fázis II-es vizsgálatukban neoadjuváns környezetben vizsgálták irrezekábilis betegség esetében a kombinált PIAF (doxorubicin, ciszplatín, 5-FU, interferon) kemoterápia hatékonyságát: 50 beteget bevonva komplett remisszió nem alakult ki, mindössze 13 esetben (26%) találtak parciális remissziót, melyből 9 páciens tudtak megoperálni. A medián teljes túlélés 8,9 hónap volt, azonban a kemoterápia jelentős toxicitással is járt a betegek körében, 2 alkalommal letális kimenetelű szepsziszhez vezetve (20).

HCC esetében az adjuváns kemoterápia előnye sem igazolt. Egy 3 klinikai vizsgálatot magába foglaló metaa-

nalízis során 108 beteget vizsgálva az 57, posztoperatív kemoterápiát kapó beteg esetében (mely intraarteriális epirubicint, intravénás epirubicint, illetve *per os* tegafurt jelentett) nem mutatkozott túlélésbeli előny a csak műtéten átesett páciensekkel összehasonlítva, sőt az igazolt cirrózisban szenvedő betegek esetében megnövekedett mortalitási ráta volt látható [21].

Kiterjedt, illetve áttétes betegségben Louafi és mtsai GEMOX (gemcitabin + oxaliplatin) protokollal értek el az addigiakat meghaladó, de továbbra is szerény eredményt válaszadási arány terén: 18% volt az átlagos válaszadási arány, mindössze 6,3 hónap medián progressziómentes, illetve 11,5 hónap medián teljes túlélés mellett a 34 beteget bevonó fázis II-es vizsgálatban [22]. Hasonló eredményeket értek el XELOX (kapecitabin + oxaliplatin) protokoll esetében [23].

A klinikai vizsgálatok eredményei és a HCC-ben szenvedő betegek jellemző rossz teljesítménystátusz, valamint nagy tumorterhelés és csökkent májfunkció miatt a kemoterápia nem lett része a napi gyakorlatnak, még áttétes vagy előrehaladott esetekben sem. Igen szelektált esetekben palliatív céllal célzott terápiát követően többvonalban megkísérrelhető kemoterápia adása, melynek célja a betegek életminőségének javítása. Kombinációs kemoterápiák közül a platina-, illetve gemcitabinalapú kezelések jönnek szóba, míg monokemoterápia esetében doxorubicin, fluoropirimidin, mitoxantron vagy gemcitabin javasolható [3, 6]. Kiemelten fontos a betegek klinikai panaszainak, illetve májfunkciójának rendszeres kontrollja, tekintve a fenti szerek jelentős potenciális hepatotoxicitását!

Természetesen a hagyományos kemoterápiás szereknek fontos szerepe van az egyes lokoregionális kezelések során: hazánkban a transzarteriális kemoembolizáció (TACE), illetve a DEBTACE (drug-eluting beads – azaz a „gyógyszerkibocsátó gyöngyökkel” végzett transzarteriális kemoembolizáció) során elsősorban mitomicin C, ciszplatin, irinotekán, doxorubicin használatos [3].

CÉLZOTT KEZELÉS ÉS IMMUNTERÁPIA

Az elmúlt évtizedben az előrehaladott hepatocelluláris karcinóma kezelésében jelentős áttörést, megnövekedett túlélési mutatókat hozva vált standard kezeléssé a multikináz-gátló szorafenib alkalmazása [6]. Az elmúlt években számos egyéb célzott, illetve immunterápiás szer került a klinikai vizsgálatok látóterébe, illetve jelent meg az aktuális ajánlásokban, és látva az immunterápia ugrásszerű fejlődését napjainkban, ez a közeljövőben sem fog másképp alakulni.

2007-ben publikálták az úttörő SHARP klinikai vizsgálatot, mely igazolta a multikináz-gátló (VEGF-PDGF, c-KIT-, RAF-gátló) szorafenib eredményességét előrehaladott HCC-ben: a több mint 600 beteget bevonó, randomizált fázis III-as vizsgálat során placebo ellenében vizsgálták a szer hatékonyságát. Mind a progresszióig eltelt idő (24,0 vs. 12,3 hét), mind a medián teljes túlélés (10,7 vs. 7,9 hónap) terén szignifikáns

előny mutatkozott a szorafenibkaron. A leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, illetve kéz-láb reakció voltak [24]. A vizsgálat utólagos analízise kimutatta, hogy a szorafenib hatékonysága független volt a betegség etiológiájától, a teljesítménystátusztól, a májfunkciós értékektől, illetve az esetleges áttétek lokalizációjától [25]. Egy másik nagy betegszámú fázis III-as vizsgálat, az Asia-Pacific vizsgálat is megerősítette a fenti eredményeket [26].

Mindezek alapján jelenleg a orális szorafenib (400 mg/nap) terápia az elsődlegesen választandó kezelés lokálisan kiterjedt vagy metasztatikus HCC-ben (amennyiben a teljesítménystátusz ECOG ≤ 2 , illetve a Child-Pugh-pontszám A vagy B) [6].

Számos célzott terápiás szerrel indultak elsővonalbeli vizsgálatok. Ezekben a különböző terápiás szerekkel (szunitinib, brivanib, lenvatinib, linifanib, szorafenib+erlotinib kombináció) végeztek összehasonlító vizsgálatokat, célként kitűzve, hogy bizonyítsák, az új szerek nem rosszabbak a standard szorafenibkezelésnél (non-inferioritás értékelése, mint elsődleges végpont) [27].

A fentiek közül egyedül az előrehaladott pajzsmirigyrák kezelésében már használatos lenvatinib orális multikináz-gátló (VEGFR-, PDGFR-, FGFR-, KIT- és RET-inhibitor) esetében tudtak a szorafenibhez hasonló eredményességet bizonyítani. A 2017-es randomizált, fázis III-as REFLECT vizsgálat során szorafenibbel közvetlenül összehasonlítva mind a medián teljes túlélésben (13,6 vs. 12,3 hónap), mind a progressziómentes túlélésben (7,4 vs. 3,7 hónap), mind a progresszióig eltelt időben (8,9 vs. 3,7 hónap), sőt az objektív válaszadási arányt tekintve is szignifikáns előny mutatkozott a lenvatinib javára. A leggyakrabban előforduló mellékhatások a hipertenzió, hasmenés, illetve étvágyromlás voltak [28, 29]. Várható, hogy a közeljövőben az elsővonalbeli kezelések közé bekerül a lenvatinib is a szorafenib mellé előrehaladott HCC-ben.

Mind ez ideig a szorafenibkezelés során kialakuló progresszió esetén a másodvonalbeli terápia megválasztása nehéz feladat elé állította a klinikusokat. Korábban e pácienseknél a választási lehetőségek gyakorlatilag a legjobb szupportív ellátásra, esetleges jó teljesítménystátusz esetén citoxikus kemoterápiára szorítkoztak, melyek érdemi túlélési előnyt nem biztosítottak [6].

Az elmúlt 2 évben ezen a téren is jelentős változások következtek be. A kolorektális karcinóma ellátásában évek óta jelen lévő regorafenib orális multikinázgátlót a fázis III-as, randomizált RESOURCE vizsgálat hasonlította össze placebóval. Tekintettel a szorafenib és regorafenib molekuláris és elsősorban toxicitásbeli hasonlóságára, a vizsgálatba csak az előbbi szert jól toleráló, de a kezelés alatt progresszióba kerültek beválasztásra. Utóbbi kritérium, azaz a racionalizált betegszelekció is feltehetően nagyban hozzájárult ahhoz, hogy a vizsgálat elsődleges végpontja sikeresen teljesüljön: a medián teljes túlélés szignifikánsan hosszabbnak mutatkozott placebóval szemben (10,6 vs. 7,8 hónap). Továbbá a progressziómentes túlélés [3, 1

vs. 1,5 hónap), illetve a progresszióig eltelt idő is jobbnak bizonyult (3,2 hónap vs. 1,5 hónap) a regorafenib esetében. A mellékhatásprofil hasonló volt a szorafenibéhez, leggyakrabban hipertenzió, hasmenés, étvágytalanság lépett fel (30, 31). A két gyógyszer között a legnagyobb különbség a RAF-gátlásban van, mert ez csak a szorafenib jellemzője. Ez egyben azt is jelenti, hogy a szorafenib hatékonyságában a RAF-gátló képességnek nincsen jelentősége.

E vizsgálat nyomán a regorafenib volt az első célzott terápia másodvonalban, melyet 2017-ben az FDA (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyeztetési Hivatal) és EMA (Európai Unió Gyógyszerügynöksége) is engedélyezett, és szorafenibkezelés alatt vagy után történő progresszió esetében az NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ajánlásába is bekerült (7).

Hasonlóan kedvező, teljes túlélést növelő eredményt hozott az ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2017-es konferenciáján bemutatott CELESTIAL vizsgálat: 760 beteget bevonó fázis III-as randomizált vizsgálatba szorafenibkezelésre progrediált betegeket vontak be, és két csoportot képeztek: az egyikben kabozantinibet (c-MET- és VEGFR-gátló) adtak, a másik karon pedig placebót alkalmaztak. A vizsgálat teljesítette az elsődleges végpontot, és szignifikánsan növelte a medián teljes túlélést; a placebokaron 8,2 hónap volt a medián érték, a gyógyszeres kar értékei még nem kerültek közlésre (32). Végleges eredmények ismertetése várható a közeljövőben, és várhatóan újabb hatékony gyógyszer áll majd rendelkezésünkre másod- és többvonalban.

A REACH fázis III-as klinikai vizsgálat hasonló környezetben (randomizált fázis III-as vizsgálat, szorafenibkezelésre történő progresszió) vizsgálta a szelektív VEGFR2-ellenes monoklonális antitest ramucirumab hatékonyságát placebóval szemben: bár a teljes túlélés szignifikánsan nem növekedett a gyógyszert kapók körében, a későbbi, csoportok szerinti szubanalízis rámutatott arra, hogy japán populációban, illetve azon betegeken, ahol az AFP 400 ng/ml felett volt, a teljes túlélés szignifikánsan előnyösebbnek mutatkozott. Ennek nyomán egy újabb placebokontrollált, REACH-2 elnevezésű vizsgálat indult, melybe ilyen tumormarkersizinttel rendelkező betegek kerültek beválasztásra (33, 34).

A fentiek mellett több más célzott terápiás szert vizsgáltak másodvonalbeli elrendezésben: a BRISK-PS randomizált fázis III-as vizsgálat során a multikinázgátló brivanib orális adagolása, bár progressziómentes túlélésben (4,2 vs. 2,7 hónap) és válaszadási arányban (10% vs. 2%) előnyt hozott, az elsődleges végpont teljes túlélésben nem volt szignifikáns különbség placebóval szemben; ezt részben magyarázhatja az a tény, hogy a gyógyszerkaron magasabb volt a vaszkuláris invázió aránya (35).

A citotoxikus készítmény S-1, a c-MET-gátló tivantinib és az mTOR-gátló everolimusz nem hoztak érdemleges túlélésbeli előnyt a megfelelő fázis III-as randomizált vizsgálatokban (36–38).

Az elmúlt években az immunonkológiai kezelések jelentős fejlődése indult el, szinte minden szolid tumor, így a HCC

esetében is. A 2017-es Checkmate 040 dóziseszkalációs fázis I/II-es vizsgálat a PD-1 (programmed cell death protein 1) elleni monoklonális antitest nivolumab hatékonyságát vizsgálta előrehaladott hepatocelluláris karcinómában első vonalban, vagy szorafenibet követően másodvonalban. A kezdeti biztató adatokat követően (20%-os válaszadási ráta) az ASCO 2017-es gyűlésén ismertették a friss, nagyobb betegszámú eredményeket: a „szorafenibnaiv” betegek körében 28,6 hónapos, míg a szorafenibkezelésben már részesült betegek körében 15 hónapos medián teljes túlélést közöltek! A betegek 25%-ánál jelentettek grade 3 vagy 4 súlyosságú mellékhatást a dózisznövelést követően, egyértelműen a gyógyszerrel kapcsolatos haláleset nem került közlésre (39). Ezt követően az FDA engedélyezte a szer törzskönyvezését előrehaladott HCC-ben, másodvonalbeli terápia formájában, illetve fázis III-as „head-to-head” összehasonlító vizsgálat zajlik jelenleg is szorafenibbel szemben (27).

A szintén anti-PD-1 monoklonális antitest pembrolizumab kapcsán jelenleg is folyamatban van a fázis III-as, randomizált KEYNOTE-III vizsgálat: legjobb szupportív ellátás ellenében, szorafenibkezelést követő progresszió, vagy a terápiával szembeni intolerancia esetén másodvonalban alkalmazva; hamarosan várhatóak az első eredmények. Korábban a fázis II-es KEYNOTE 224 vizsgálat során ígéretes, 16,3%-os válaszadási arányt közöltek (40, 41).

Az immunonkológiai gyógyszerek egymással is vagy célzott terápiákkal is kombinálhatóak, így érthető, hogy a kettős kezelésekkel elindultak a gyógyszervizsgálatok HCC-ben is; a teljesség igénye nélkül: avelumab, atezolizumab + kodrituzumab (a HCC-marker glipikán-3 elleni antitest), durvalumab + tremelimumab stb. (27).

Ezen felül jelenleg is folynak vizsgálatok – egyes hematológiai malignitásokban már sikerrel alkalmazott – kiméra antigénreceptorokkal (CAR), illetve ún. bispecifikus monoklonális antitestekkel, melyek citotoxikus T-sejteken hatva fokozott immunstimulációt hoznak létre a szervezetben a tumorasszociált antigének ellen. Jelenleg a technikai nehézségek és anyagi költségek miatt még kezdeti stádiumban járnak a vizsgálatok, így azok eredményei még váratnak magukra (42, 43).

A célzott terápia (lenvatinib) és immunonkológiai szer (pembrolizumab) kombinálása történt meg a fázis IB NCT02501096 klinikai vizsgálatban: 13 beteget bevonva 9 esetben tapasztaltak parciális remissziót, illetve 4 esetben stabil betegség került leírásra, figyelemre méltó, közel 70%-os válaszadási arány mellett (44)!

Az egyes célzott molekuláris szerekkel és az immunterápiás készítményekkel elvégzett klinikai vizsgálatok eredményeit a 4. táblázat foglalja össze (27).

A célzott terápiás készítményekkel, elsősorban szorafenibbel az adjuváns terápiás vonalban is történtek klinikai vizsgálatok. A 2014-es STORM fázis III-as vizsgálat szorafenibet hasonlított össze placebóval májreszekciót követően vagy radiofrekvenciás abláció után; az elsődleges végpont a betegségmentes túlélés volt, melyben nem volt szignifikáns különbség a két betegcsoport között (8,5 vs. 8,4 hónap) (45).

4. TÁBLÁZAT. Klinikai vizsgálatok HCC első- és másodvonaltbeli kezelésében [27]

Vonal	Komparátor karok	Vizsgálat	Fázis	Terápiás célpont	Végpont
MOLEKULÁRIS CÉLZOTT KEZELÉS					
Első vonal (1st line)	Szorafenib vs. szunitinib*	SUN1170	III	MKi	OS
	Szorafenib vs. brivanib*	BRISK-FL	III	VEGFR, FGFR	OS
	Szorafenib vs. linifanib*	LiGHT	III	VEGF, PDGFR	OS
	Szorafenib +/- erlotinib*	SEARCH	III	EGFR	OS
	Szorafenib vs. lenvatinib	REFLECT	III	MKi	OS PFS, TTP, ORR
Másodvonalt (2nd line)	Brivanib vs. placebo*	BRISK-PS	III	VEGFR, FGFR	OS
	Everolimusz vs. placebo*	EVOLVE-1	III	mTOR	OS
	Ramucirumab vs. placebo*	REACH	III	VEGFR2	OS
	Regorafenib vs. placebo	RESOURCE	III	MKi	OS PFS, TTP
	Tivantinib vs. placebo*	METIV-HCC	III	c-MET	OS, PFS
	Tivantinib vs. placebo*	JET-HCC	III	c-MET	OS, PFS
	Kabozantinib vs. placebo	CELESTIAL	III	c-MET/VEGFR2	OS
<i>Ramucirumab vs. placebo</i>	<i>REACH-2</i>	<i>III</i>	<i>VEGFR2</i>	<i>OS</i>	
IMMUNTERÁPIA					
Első vonal (1st line)	Szorafenib vs. nivolumab	CheckMate040	I/II	PD-1 Ab	ORR
	<i>Szorafenib vs. nivolumab</i>	<i>CheckMate459</i>	III	PD-1 Ab	OS
Másodvonalt (2nd line)	Pembrolizumab (egy kar)	KEYNOTE-224	II	PD-1 Ab	ORR
	<i>Pembrolizumab vs. placebo</i>	<i>KEYNOTE-240</i>	III	<i>PD-1 Ab</i>	<i>PFS/OS</i>
	<i>Durvalumab +/- tremelimumab</i>	<i>NCT02519348</i>	I/II	<i>PD-L1/CTLA-4 Ab</i>	<i>biztonságosság</i>
IMMUNTERÁPIA + MOLEKULÁRIS CÉLZOTT KEZELÉS					
Másodvonalt (2nd line)	Pembrolizumab + lenvatinib	NCT03006926	Ib	PD-1 Ab + MKi	ORR

Félkövr: egyértelműen pozitív eredménnyel zárult vizsgálatok. Dólt: még zajló vizsgálatok. *Leállított vagy negatív eredményű vizsgálatok. HCC: hepatocelluláris karcinóma, TACE: transzarteriális kemoembolizáció, Ab: antitest, MKi: multikináz-gátló, VEGF: vaszkuláris endoteliális növekedési faktor, FGFR: fibroblaszt növekedési faktor receptor, PDGFR: vérlemezke-eredetű növekedési faktor receptor, EGFR: endoteliális növekedési faktor receptor, mTOR: mammalian target of rapamycin, c-MET: Met tirozin-proteinkináz, PD-1: programmed death protein 1, CTLA-4: citotoxikus T-limfocita-asszociált antigén, OS: teljes túlélés, PFS: progressziómentes túlélés, ORR: teljes válaszadási arány, TTP: progresszióig eltelt idő

Ígéretesebb eredményt hozott egy peretinoint alkalmazó placebokontrollált fázis III-as (nukleáris retinasav receptor aktivátor, mely potenciális antineoplazmatikus aktivitással rendelkezik) vizsgálat: 600 mg/dózt alkalmazva szignifikáns növekedés mutatkozott a 3 éves betegségmentes túlélésben (43,7% vs. 29,3%), azonban a 300 mg/nap dózist kapók körében nem jelentkezett ez az előny (24,9%). További vizsgálatok zajlanak még az eredmények megerősítése érdekében [46, 47].

Lokális intraarteriális kezelés és (célzott) szisztémás terápia kombinációja kapcsán is történt több klinikai vizsgálat: többek között szorafenib, brivanib, illetve multikináz-gátló orantinib hatékonyságát vizsgálták TACE-val kombinálva

„köztes” BCLC stádiumban. Bár bizonyos esetekben teljesült az elsődleges végpont, azaz növekedett a progresszióig eltelt idő, ez az előny már nem mutatkozott meg a teljes túlélésben. Mindezek alapján jelenleg rutinszerűen nem ajánlott a lokális és szisztémás gyógyszeres kezelés együttes adása a napi gyakorlatban [48–50].

ÖSSZEFOGLALÁS

A hepatocelluláris karcinóma jelenleg is az egyik legkedvezőtlenebb halálozási mutatókkal rendelkező rosszindulatú daganatos betegség, minden stádiumot figyelembe véve az 5 éves túlélés nem haladja meg a 15%-ot [51].

Az elmúlt évtizedben előrehaladott HCC-ben az egyetlen hatékony terápiás eszközünk a túlélés javítására a multikinázgátló szorafenib volt. A közelmúltban megjelent célzott és immunterápiás szerek, mint a regorafenib és nivolumab új választási lehetőséget fognak biztosítani számunkra az elsővonalbeli kezelés során történő progresszió esetén.

IRODALOM

1. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 3:1683–1691, 2017
2. Gajdácsi J, Gerencsér Zs, Pálosi M, et al. A hepatocelluláris carcinoma diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja. Országos Egészségbiztosítási Pénztár, 2010
3. Kásler M. (szerk.) Az onkológia alapjai, második kiadás. Medicina Kiadó 2017, p. 493
4. Dank M. A primer hepatocellularis rák kezelése. *Orv Hetil* 151:1445–1449, 2010
5. Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma: fertile soil. *Semin Liver Dis* 32:30–38, 2012
6. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23(suppl 7):vii41–vii48, 2012
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers version 1, 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
8. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 10:204–209, 2003
9. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 54:1987–1997, 2011
10. Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, et al. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis* 25:162–170, 2005
11. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 49:658–664, 2009
12. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangoon P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 31:302–308, 2000
13. Fong ZV, Tanabe K. The clinical management of hepatocellular carcinoma in the United States, Europe, and Asia: a comprehensive and evidence-based comparison and review. *Cancer* 120:2824–2838, 2014
14. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients. *Cancer* 56:918–928, 1985
15. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31:840–845, 2000
16. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *J Clin Oncol* 33:550–558, 2015
17. Kaseb AO, Hassan MM, Lin E, et al. V-CLIP: Integrating plasma vascular endothelial growth factor into a new scoring system to stratify patients with advanced hepatocellular carcinoma for clinical trials. *Cancer* 117:2478–2488, 2011
18. Kaseb AO, Morris JS, Hassan MM, et al. Clinical and prognostic implications of plasma insulin-like growth factor-1 and vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 29: 3892–3899, 2011
19. Elshamy M, Aucejo F, Menon KVN, Egtesad B. Hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: Management and transplant selection criteria. *World J Hepatol* 8:874–880, 2016
20. Leung TW, Patt YZ, Lau WY, et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 5:1676–1681, 1999
21. Ono T, Yamanoi A, Nazmy El Assal O, et al. Adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term

ígéretes eredményekkel kecsgetet több egyéb gyógyszer (lenvatinib), illetve azok kombinációs kezelése, akár elsővonalbeli terápia részeként is. Mindezek alapján hamarosan további jelentős változásokra számíthatunk a HCC szisztémás onkológiai kezelése terén.

22. Louafi S, Boige V, Ducreux M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer* 109:1384–1390, 2007
23. Boige V, Raoul JL, Pignon JP, et al. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFCD 03-03 trial. *Br J Cancer* 97:862–867, 2007
24. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378–390, 2008
25. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 57:821–829, 2012
26. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 10:25–34, 2009
27. Kudo M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: 2017 update. *Oncology* 93(suppl 1):135–146, 2017
28. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME. A phase II trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 22:44–53, 2016
29. Kudo M, Finn R, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
30. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381:303–312, 2013
31. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESOURCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389:56–66, 2017
32. CELESTIAL trial: Cabozantinib meets primary endpoint of overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *ASCO Post*, 2017. <http://www.ascopost.com/News/58190>
33. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:859–870, 2015
34. Kudo M, Hatano E, Ohkawa S, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Japanese subgroup analysis of the REACH trial. *J Gastroenterol* 52:494–503, 2017
35. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 31:3509–3516, 2013
36. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 312:57–67, 2014
37. Rimassa L, Abbadessa G, Personeni N, et al. Tumor and circulating biomarkers in patients with second-line hepatocellular carcinoma from the randomized phase II study with tivantinib. *Oncotarget* 7:72622–72633, 2016
38. Kudo M, Moriguchi M, Numata K, et al. S-1 versus placebo in patients with sorafenib-refractory advanced hepatocellular carcinoma (S-CUBE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2:407–417, 2017
39. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 389:2492–2502, 2017

40. Finn RS, Chan SL, Zhu AX, et al. KEYNOTE: Randomized phase III study of pembrolizumab versus best supportive care for second-line advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 35[suppl]:abstr TPS4143, 2017
41. Zhu AX, Knox JJ, Kudo M, et al. KEYNOTE-224: Phase II study of pembrolizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 35[suppl 4]:abstr TPS504, 2017
42. Przespolewski A, Szeles A, Elshoury A, Wang ES. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in acute myeloid leukemia. *J Target Ther Cancer*, 2017
43. Hoseini SS, Cheung NV. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma using chimeric antigen receptors and bispecific antibodies. *Cancer Lett* 399:44–52, 2017
44. Taylor M, Dutcus CE, Schmidt E, et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients with selected solid tumors. *Ann Oncol* 27:266–295, 2016, abstr 776PD
45. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 16:1344–1354, 2015
46. Yasuda I, Shiratori Y, Adachi S, et al. Acyclic retinoid induces partial differentiation, downregulates telomerase reverse transcriptase mRNA ex-

- pression and telomerase activity, and induces apoptosis in human hepatoma-derived cell lines. *J Hepatol* 36:660–671, 2002
47. Okita K, Izumi N, Matsui O, et al. Peretinoin after curative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Gastroenterol* 50:191–202, 2015
48. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2:565–575, 2017
49. Kudo M, Han G, Finn RS, et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. *Hepatology* 60:1697–1707, 2014
50. Park JW, Cheng AL, Kudo M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of TSU-68 (orantinib) combined with transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 62[suppl 1]:abstract G06, 2015
51. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology, best practice & research. *Clin Gastroenterol* 28:753–770, 2014

HIRDETMÉNY

A MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA – MPT – és **A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA**[®] – MOT[®] –
– az Elnökség útján – tudományos tevékenység támogatása céljából meghirdeti a

„KROMPECHER ÖDÖN” pályázatot

A pályázat/pályamunka témája, címe: **„Ritka tumorok”** • A pályamunka formája: **tanulmány**

A pályamunka díjazása: **150 000 Ft**

A pályázat feltételei, benyújtásának és elbírálásának módja:

A pályázók köre: a pályázatra orvostanhallgatók és fogorvostan-hallgatók nyújthatnak be pályamunkát.

A pályázat terjedelme: a pályamunka – az irodalommal és a dokumentációval együtt – legfeljebb 80 oldal terjedelmű.

A pályamunka benyújtásának módja: a pályamunkát jellegével kell benyújtani, a szerző nevét és elérhetőségét (évfolyam, lakcím, telefonszám, e-mail cím) lezárt borítékban – melyen a jellege feltüntetésre kerül – kell mellékelni.

A pályamunkát kötve kell benyújtani, a címlapon szerepeltetve a „KROMPECHER ÖDÖN PÁLYÁZAT” címet és az évszámot.

A pályamunka szerkezete a tudományos publikációk szerkezetével azonos.

A pályamunka beadási határideje: 2018. november 30.

A pályamunka benyújtásának helye: Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet (Titkárság), 1091 Bp., Üllői út 93.

Az értékelés szempontjai: a mű eredetisége, a mű stílusa, szerkezete, a felhasznált irodalom korszerűsége.

A pályázat elbírálásának módja: a bírálók köre – a Bíráló Bizottság tagjait az aktuális téma szakértői közül választják ki a pályázat kiírói.

A pályázat elbírálásának határideje: 2019. január hó 11. nap.

Az eredmény kihirdetésének időpontja, formája, helye: az elbírálási határidőt követően, a 2019. évi első Országos Metszetkonzultáción, 2019. február hó 1. napján, Krompecher Ödön leszármazottainak, valamint a kiíró Társaságok képviselőinek jelentésében. Az eredményt a kiírók a meghirdetéssel azonos módon nyilvánosságra hozzák, továbbá arról a nyertest külön, írásban is értesítik az elbírálási határidő leteltét követő 15 napon belül.

Egyéb tájékoztatás: a Bíráló Bizottság jogosult a legjobb, díjazott pályamunkák szakdolgozatként történő elfogadására javaslatot tenni.

A közzététel (kiírás, eredményhirdetés) a Magyar Onkológia folyóiratban, a MOT[®] honlapján (www.oncology.hu) és az MPT honlapján (www.pathology.hu) történik.

Budapest, 2018. február 28.

Az MPT részéről:

Dr. Sápi Zoltán, az MPT Elnöke, Dr. Zalatnai Attila, az MPT Főtitkára, Dr. Arató Gabriella, az MPT Pénztárosa

A MOT[®] részéről:

Dr. Mátrai Zoltán, a MOT[®] Elnöke, Dr. Nagy Péter, a MOT[®] Főtitkára,
Dr. Vincze Borbála, a MOT[®] Kincstárnoka

