



Onkológiai szisztémás kezelés napjainkban

30 éves a MaMMa Egészségügyi Zrt.

Rubovszky Gábor
Országos Onkológiai Intézet



Az onkológiai szisztémás kezelés helye

Multidiszciplináris szemlélet

Egyike a lehetséges terápiás modalitásoknak.

Valójában egy csoportja.

Együttműködés → jobb eredmények



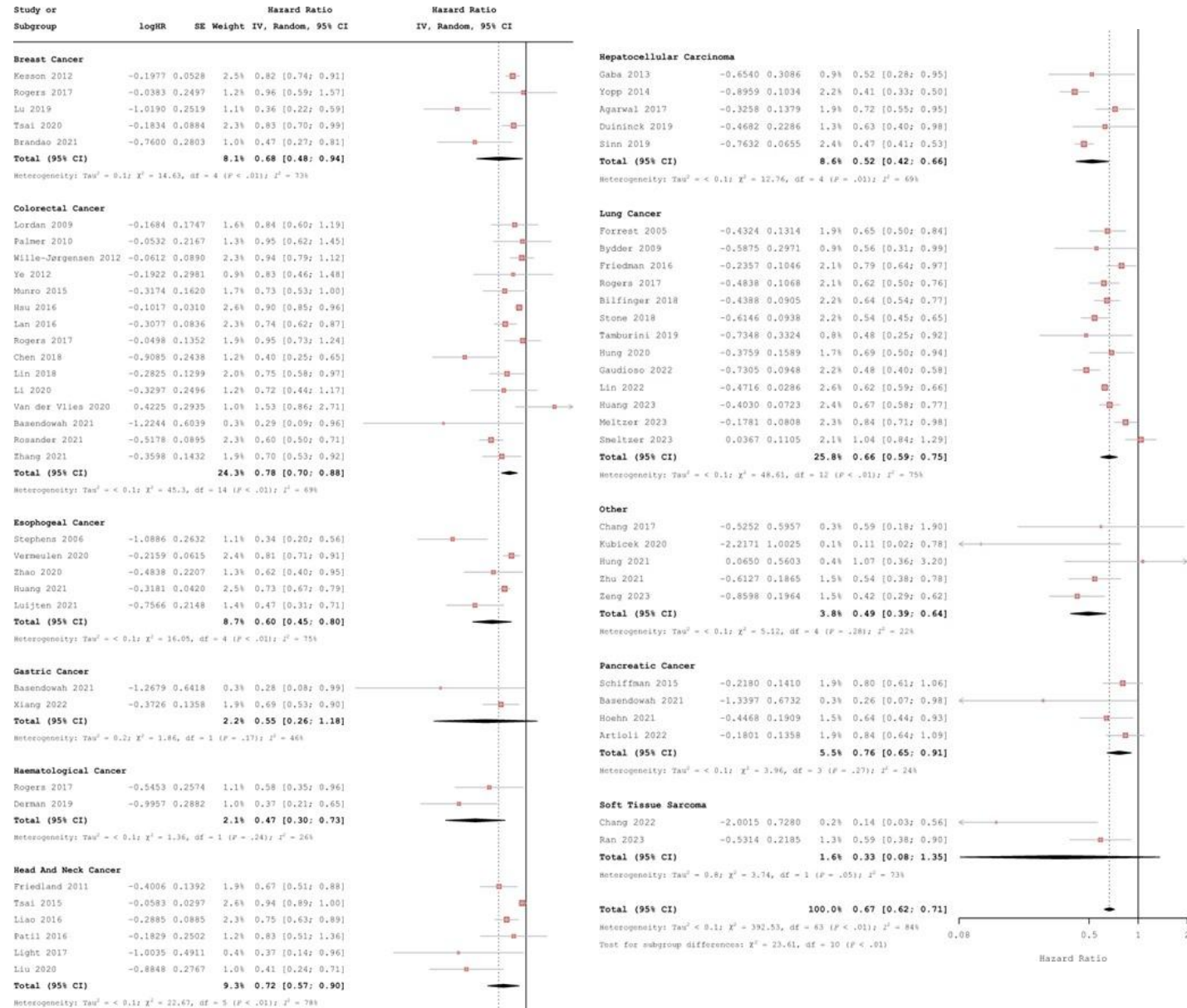
MDT = jobb túlélés

Metaanalízis: 59 vizsgálatból 134287 daganatos beteg.

48 467 MDT-vel kezelt és 85 820 a kontrollcsoportban.

mOS: 30,2 hó vs. 19,0 hó (HR= 0,67).

Pozitív hatás emlő-, vastagbél-,
nyelőcső-, hematológiai,
hepatocelluláris, tüdő-,
hasnyálmirigy- és fej-nyaki rákban.



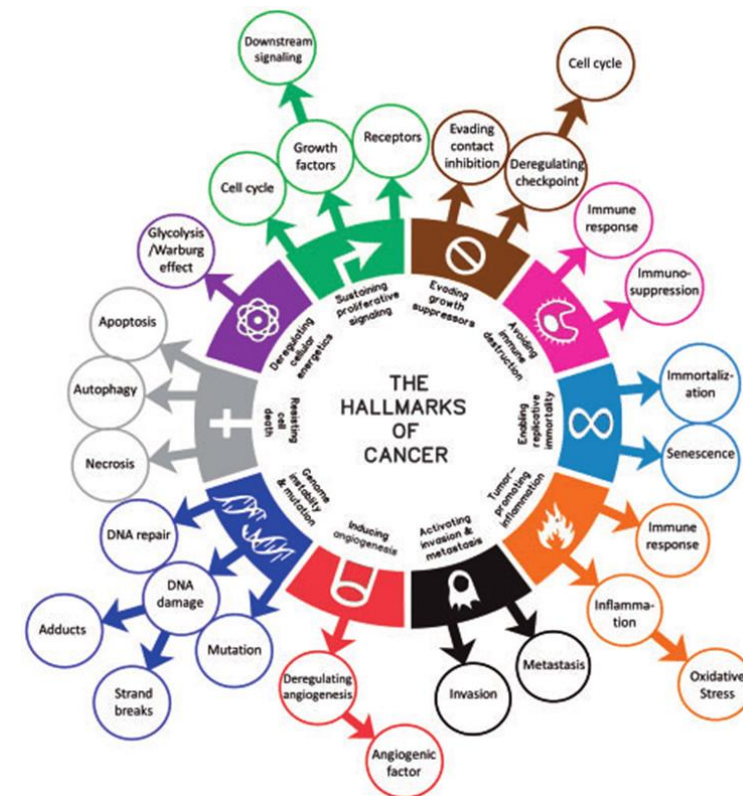
Szisztémás kezelési lehetőségek

Intenzív kutatás – bővülő „paletta”.

Miben különbözik a daganatos sejt az egészségestől.

Még inkább:

- daganatos szövet (mikrokörnyezet)
- daganatos szervezet (immun státusz, mikrobiom)



AstraZeneca pipeline

Phase I	Phase II	Phase III	LCM Projects
AZD0240 solid tumours	AZD0120 multiple myeloma	camizestrant + CDK4/6i SERENA-6 1L HR+ HER2- ESR1m advanced breast cancer	Calquence + R-CHOP ESCALADE 1L DLBCL
AZD0516 prostate cancer	AZD0305 relapsed/refractory multiple myeloma	camizestrant + palbociclib SERENA-4 1L HR+ HER2- advanced breast cancer	Calquence + venetoclax + obinutuzumab AMPLIFY 1L CLL
AZD0754 prostate cancer	AZD3470 classic Hodgkin lymphoma, solid tumours	camizestrant +/- abemaciclib CAMBRIA-2 adjuvant HR+ HER2- early breast cancer	Calquence ECHO 1L MCL
AZD2068 solid tumours	AZD9574 advanced solid malignancies	camizestrant CAMBRIA-1 adjuvant switch HR+ HER2- early breast cancer	Datroway + Imfinzi + CTx AVANZAR 1L NSQ/NSQ TROP2+ NSCLC
AZD2284 prostate cancer	camizestrant HR+ HER2- breast cancer	Imfinzi + Imjudo HIMALAYA 1L unresectable HCC	Datroway + Imfinzi TROPION-Breast04 neo/adjuvant TNBC or HR-low/HER2- breast cancer
AZD2962 haematological malignancies	FPI-2265 prostate cancer	Imfinzi +/- oleclumab +/- monalizumab PACIFIC-9 unresectable stage III NSCLC	Datroway + Imfinzi TROPION-Breast05 1L PD-L1 CPS ≥10 TNBC
AZD3632 haematological malignancies	IPH5201 + Imfinzi neo/adjuvant/adjuvant NSCLC	puxitatug samrotecan Bluestar-Endometrial01 2-3L B7-H4+ endometrial cancer	Datroway + pembrolizumab TROPION-Lung07 1L PD-L1 <50% NSQ NSCLC
AZD4360 solid tumours	puxitatug samrotecan solid tumours	rilvegostomig + bevacizumab +/- Imjudo ARTEMIDE-HCC01 1L HCC	Datroway + pembrolizumab TROPION-Lung08 1L PD-L1 TBS ≥50% NSQ NSCLC
AZD4512 relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma	rilvegostomig ARTEMIDE-01 solid tumours		

Összesen:

23

19

29

60

vizsgálat

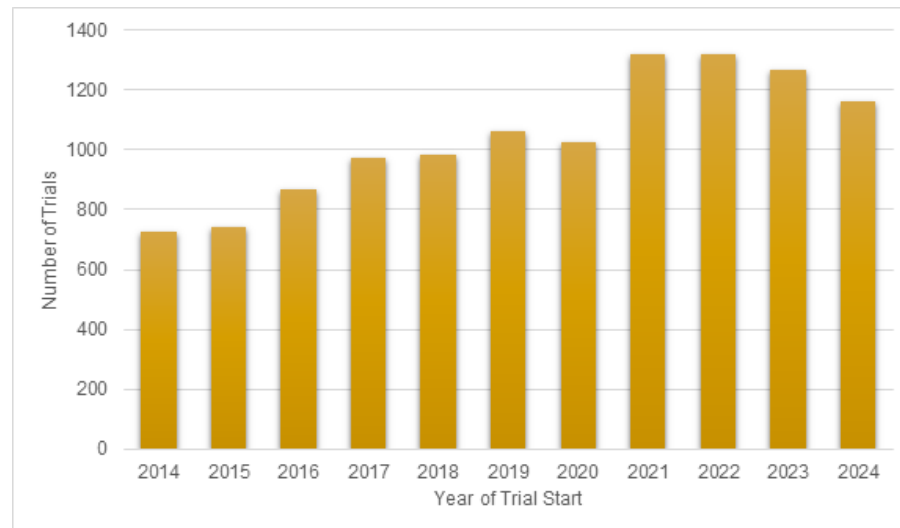
Klinikai vizsgálati aktivitás az onkológiában

2025. novemberében 113629 klinikai vizsgálat.

> 9000 immuno-onkológia

közel 17000 célzott kezelés


Korai (1. és 1-2. fázisú)
vizsgálatok száma
növekszik (de: Covid19
hatása).



<https://www.pharmaceutical-technology.com/sponsored/by-the-numbers-oncology-trial-activation-timelines-and-global-reach/>

Terápiás koncepció evolúciója

Korai tipizálás, osztályozás: eredet, grade  kemoterápia

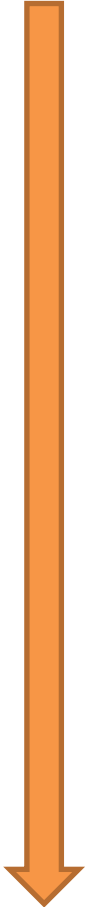
Célzott kezelés, egyénre szabott kezelés: biomarker  célzott kezelés

Heterogenitás, klonális evolúció: ismételt tesztek, kombinációs kezelések

Nemcsak a daganat számít: mikroökönyezet, szolubilis faktorok, mikrobiom.

Életminőség előtérbe kerülése

Digitalizáció előtérbe kerülése



Terápiás koncepció evolúciója

Korai tipizálás, osztályozás: eredet, grade  kemoterápia

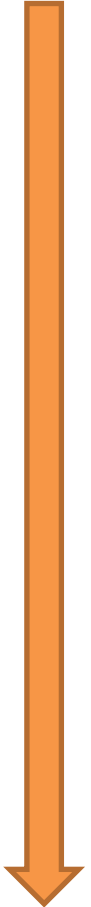
Célzott kezelés, egyénre szabott kezelés: biomarker  célzott kezelés

Heterogenitás, klonális evolúció: ismételt tesztek, kombinációs kezelések

Nemcsak a daganat számít: mikrokörnyezet, szolubilis faktorok, mikrobiom.

Életminőség előtérbe kerülése

Digitalizáció előtérbe kerülése



Grade – differenciáltság hatása

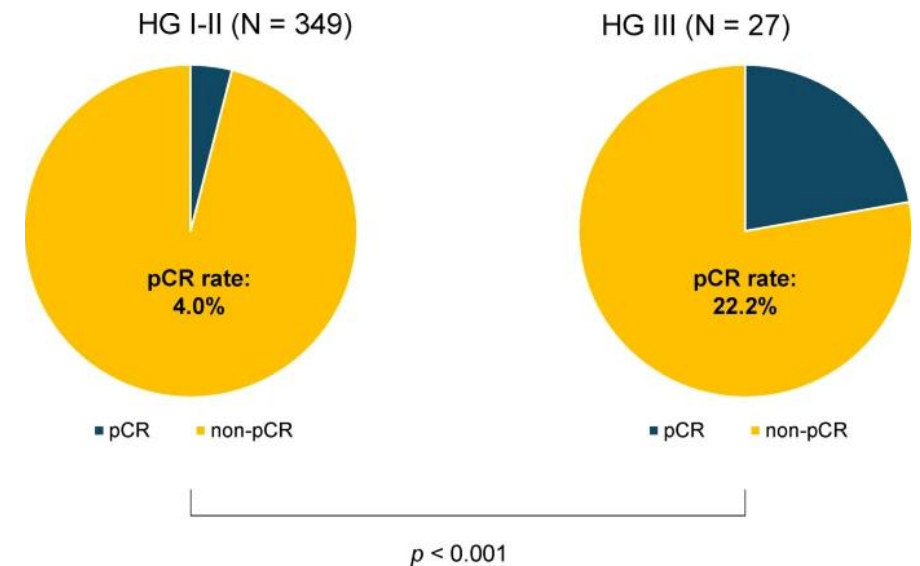
Kemoterápiát (kevés kivételtől eltekintve) rosszindulatú daganatban alkalmazunk.

Magasabb grade mellett jobb tumorválasz várható.

Neoadjuváns kezelés mellett HR+/HER2 negatív tumoroknál magasabb pCR arány.

De: CTCGB analízis

adjuváns kemoterápia relatív hatékonysága nem függ az életkortól, a daganat nagyságától vagy differenciáltságától, a nyirokcsomó státusztól vagy az ösztrogén receptor státusztól.



Kemoterápia választása

Az adjuváns dózis-denz (dózis intenzív) kemoterápia mérsékelten csökkenti az emlőrák kiújulásának és halálzásának 10 éves kockázatát anélkül, hogy más okokból bekövetkező halálzást növelne.

Relapszus 10 évnél	28,0% vs. 31,4% (RR 0,86; p<0,0001)
Emlődaganatos halálzás 10 évnél	18,9% vs. 21,3% (RR 0,87; p<0,0001)
Teljes halálzás 10 évnél	22,1% vs. 24,8% (RR 0,87; p<0,0001)
Kiújulás nélküli halálzás 10 évnél	4,1% vs. 4,6% (RR 0,88; p=0,034)

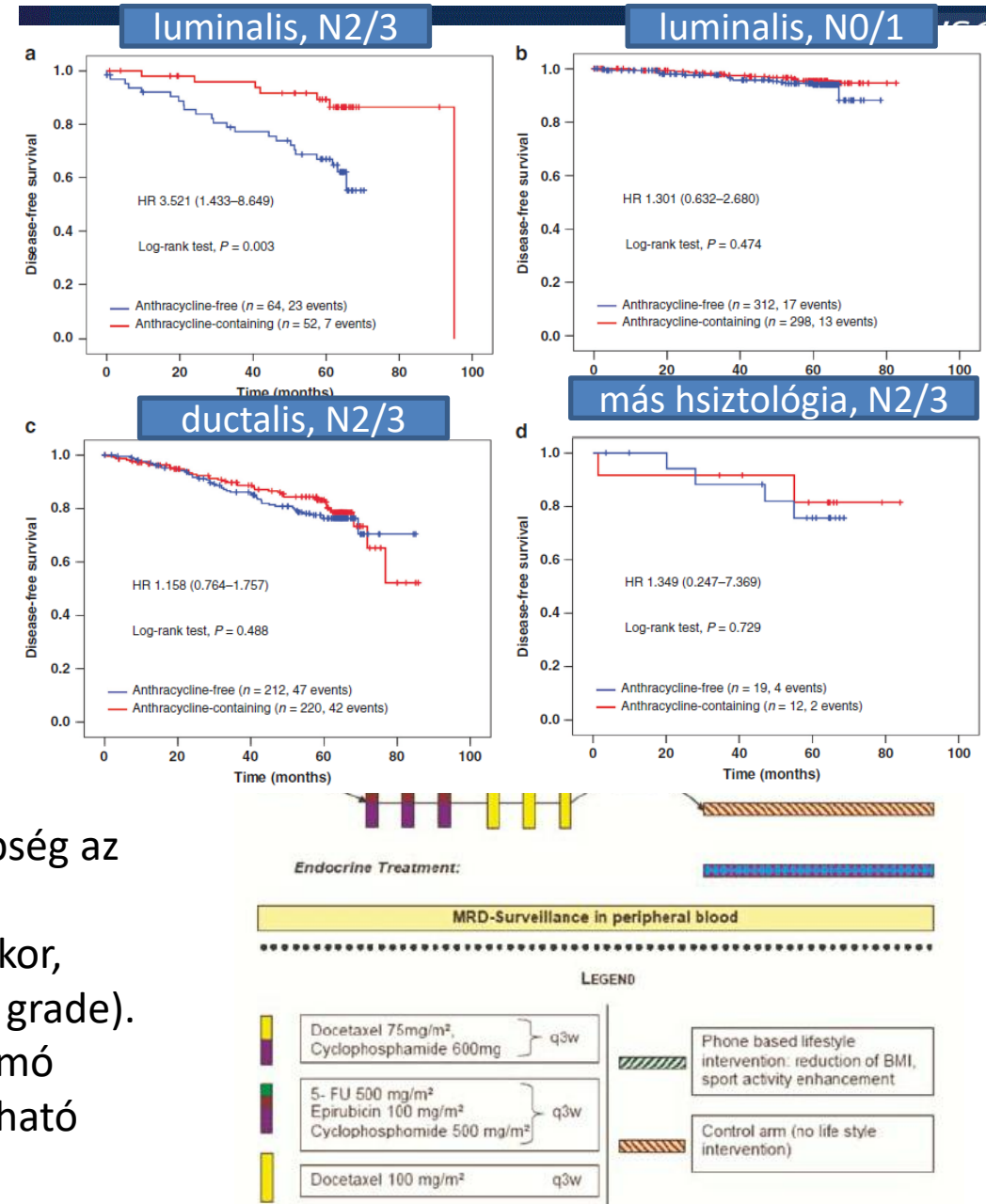
Comparison	Dose-intensity ratio	Events/Women		Dose-intense events		Ratio of annual event rates Dose-intense: standard schedule		
		Allocated dose-intense	Allocated standard	Log-rank O-E	Variance of O-E			
(A1) Shorter interval between cycles (same drugs, doses, and number of cycles in each arm) ($\chi^2=8.0$; p>0.1; NS)								
92E GONO MIG1 Italy	6F600E60C600 [q2† vs q3]	E1-5	149/604	173/610	-6.7	70.7		
92J Pisa/Genoa Italy	[3FEC‡;3(F600E60C600; CMF)] [q2† vs q3]	E1-5	28/73	35/77	-2.8	12.4		
97D CALGB 9741 USA	[(4A60;4P175;4C600) or (4AC;4P175)] [q2† vs q3]	A1-5 P1-5	256/1001	315/1004	-36.5	129.8		
97X Bayreuth Germany	3E120C600‡ [q2† vs q3]	E1-5	4/71	9/69	-1.6	2.5		
03D Royal Marsden UK§	(4AC/4EC)‡ [q2† vs q3]	A1-5/E1-5	(128 patients)		(no data)			
03Q GIM 2 Italy	[4(E90C600 ± F600);4P175] [q2† vs q3]	E1-5 P1-5	201/1002	257/1001	-33.1	97.9		
04) CAMS China	6E120P175 [q2† vs q3]	E1-5 P1-5	9/50	10/51	-1.0	3.6		
05P TACT2 UK	4E100 [q2† vs q3]; 4CMF q4/4Cap2500x14 q3	E1-5	383/2170	412/2221	-9.8	188.4		
■ Subtotal with data§			1030/4971 (20.7%)	1211/5033 (24.1%)	-91.6	505.2		0.83 (0.76-0.91) reduction 2p<0.0001

Antraciklin térvesztése

Antraciklin egyik alap kemoterápiás gyógyszer az emlődaganat kezelésében, viszont jelentős a hosszútávú toxicitás (kardiotoxicitás, második malignitás).

Több vizsgálatot végeztek annak megítélésére, hogy elhagyható-e az antraciklin. Ilyen volt a PlanB és Success C vizsgálatok.

N= 5924 (21,7% TNBC), mFU 62 hónap
 Sem a betegségmentes, sem a teljes túlélésben nem volt különbség az A-tartalmazó és A-mentes karok között.
 Függetlenül az egyes alcsoportoktól (molekuláris alcsoport, életkor, menopauzális státusz, tumor nagyság, hormonreceptor-státusz, grade).
 Az A-tartalmazó kezelés előnye kizárólag a legalább 4 nyirokcsomó áttétet adó (pN \geq 2), lobuláris szövettanú esetekben volt kimutatható (DFS HR 3,52, OS HR 3,41).



Terápiás koncepció evolúciója

Korai tipizálás, osztályozás: eredet, grade - kemoterápia

Célzott kezelés, egyénre szabott kezelés: biomarker – célzott kezelés

Heterogenitás, klonális evolúció: ismételt tesztek, kombinációs kezelések

Nemcsak a daganat számít: mikroökönyezet, szolubilis faktorok, mikrobiom.

Életminőség előtérbe kerülése

Digitalizáció előtérbe kerülése

Célzott kezelési lehetőségek emlődaganatban

- HR+ daganat - endokrin kezelés
- HER2 pozitív - HER2-ellenes kezelés
- alacsony/ ultra alacsony HER2 - trastuzumab deruxtecan

GEP tesztek (pl. Oncotype DX, Mammaprint) – kemoterápia

Molekuláris patológiai eredmények – PIK3CA/AKT/PTEN, ESR1
ritkán: HER2 mutáció, FGFR1-3 gén
fúzió/mutáció, agnosztikus terápiák (MSI-
H/MMRd, TMB-H, NTRK, RET, BRAF)

Genetikai vizsgálatok – BRCA1, BRCA2, PALB2

Közelmúlt eredménye - HR

HR+: küszöbérték

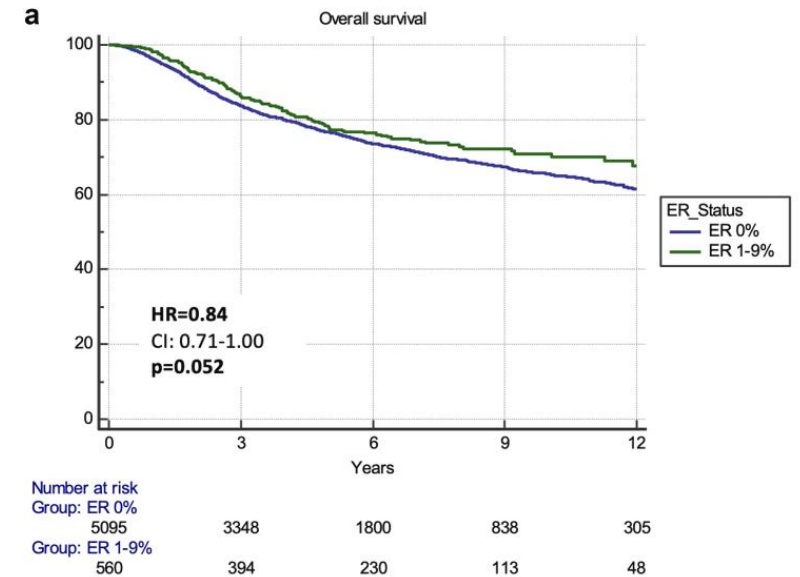
Évekig 1% (2010-től: <1% - negatív, ≥1% - pozitív)

Újabb inkább 10%

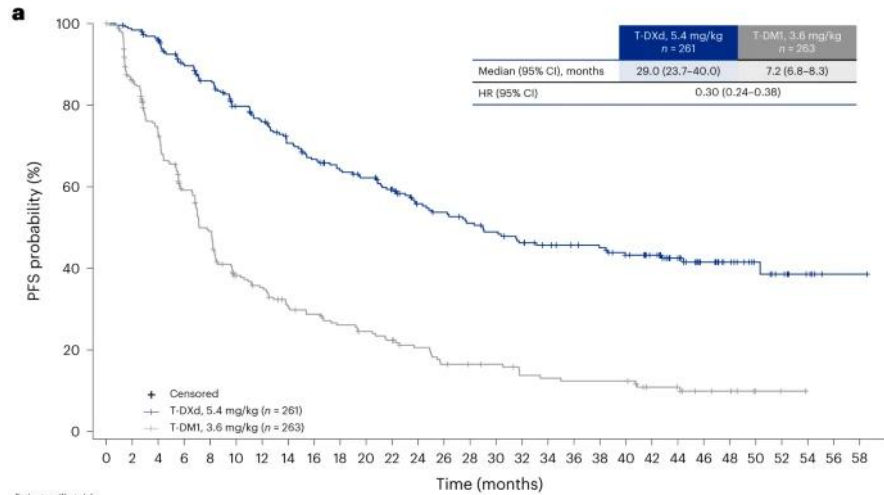
Svéd tanulmány: ott megtartották a 10%-os határt, aszerint kezeltek

5655 tumor:	90,1% ER 0%	9,9% ER-low
grade 3	80,8%	69,4%
median Ki67	63%	60%
pCR	25,1%	28,1%

mOS hasonló, numerikusan jobb ERlow csoportban (HR:0,84, p=0,052).



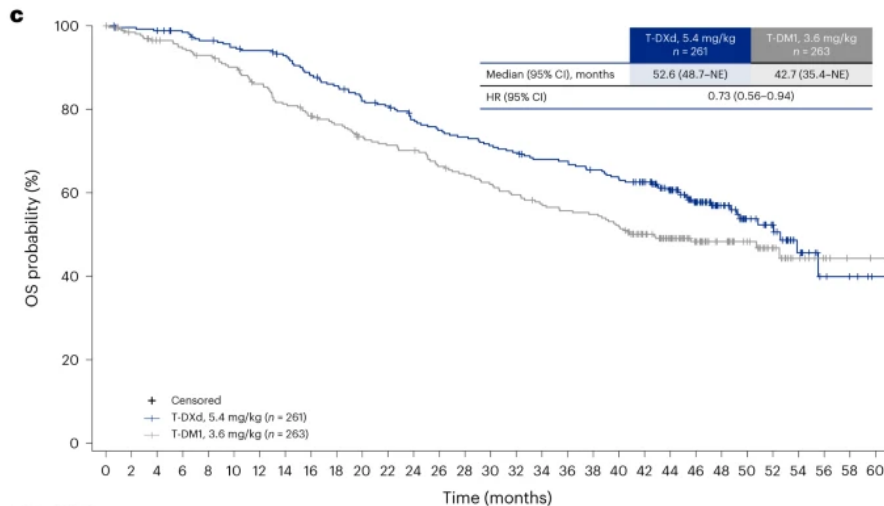
Enhertu vs. Kadcyła mBC



Patients still at risk

T-DXd, 5.4 mg/kg (n = 261): 181 246 252 247 244 231 222 213 209 201 188 189 177 169 161 158 150 145 141 138 135 129 128 116 107 104 102 100 94 83 81 88 80 82 80 76 77 74 75 70 68 67 62 54 44 42 34 31 23 14 13 10 6 5 2 1 1 0

T-DM1, 3.6 mg/kg (n = 263): 203 233 216 185 175 158 156 120 11 80 60 70 72 63 60 57 50 31 43 49 45 43 41 36 35 30 27 24 25 24 20 19 18 18 18 14 14 12 12 8 7 6 6 4 2 1 1 0



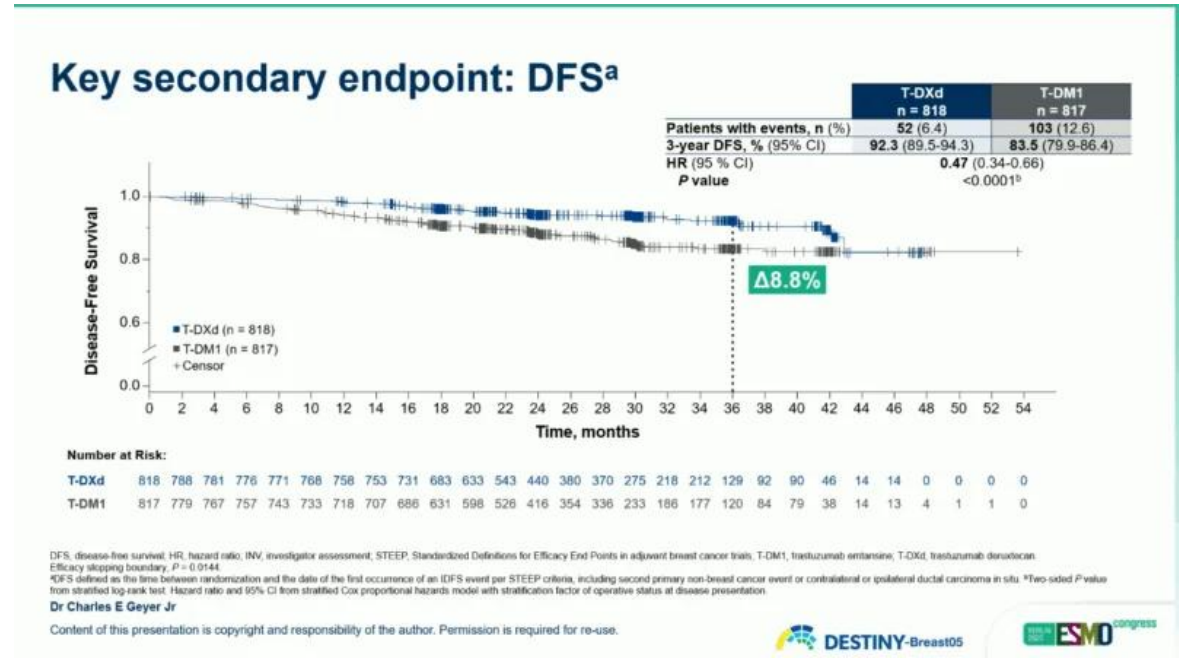
Patients still at risk

T-DXd, 5.4 mg/kg (n = 261): 201 207 201 208 209 202 200 248 244 242 239 236 236 231 225 219 214 212 207 202 201 198 184 168 165 162 170 175 177 170 171 160 165 163 163 162 150 156 154 151 140 143 131 115 105 81 71 80 53 40 37 32 24 16 10 4 5 4 3 1

T-DM1, 3.6 mg/kg (n = 263): 263 259 250 249 244 240 236 234 233 229 220 219 218 208 201 189 181 186 186 192 176 172 170 167 167 164 157 164 151 146 146 142 140 137 134 132 130 129 128 125 121 112 100 94 85 74 65 48 34 33 26 21 14 10 7 5 3 2 2 1

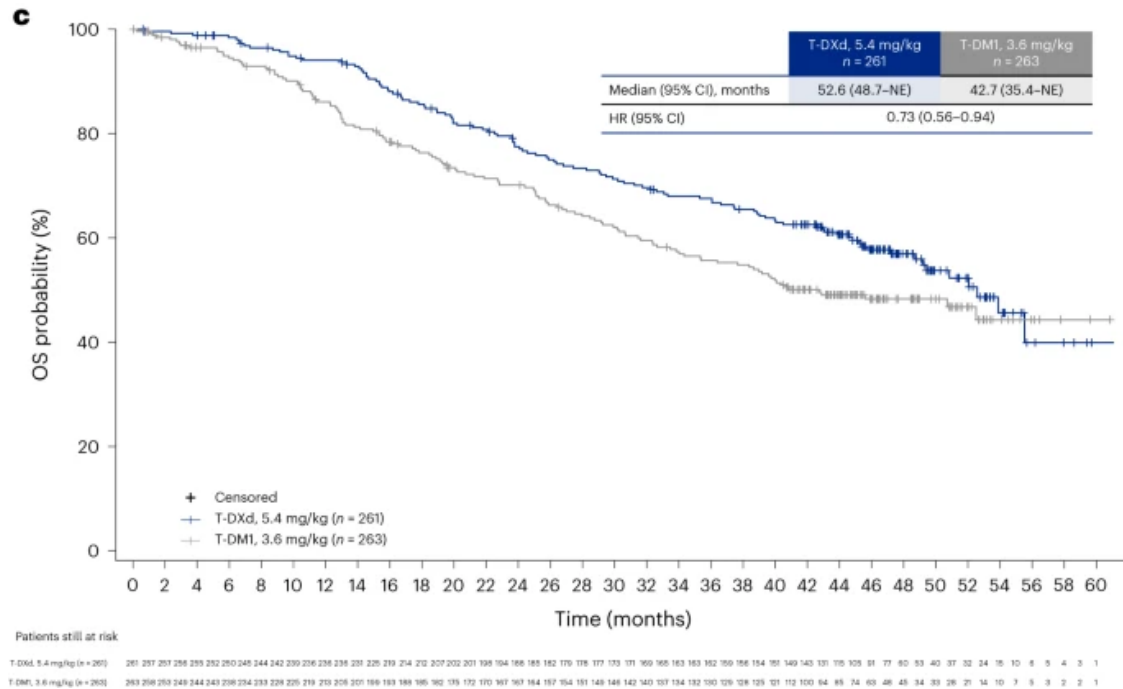
Az ADC-k kora

Enhertu vs. Kadcyła eBC

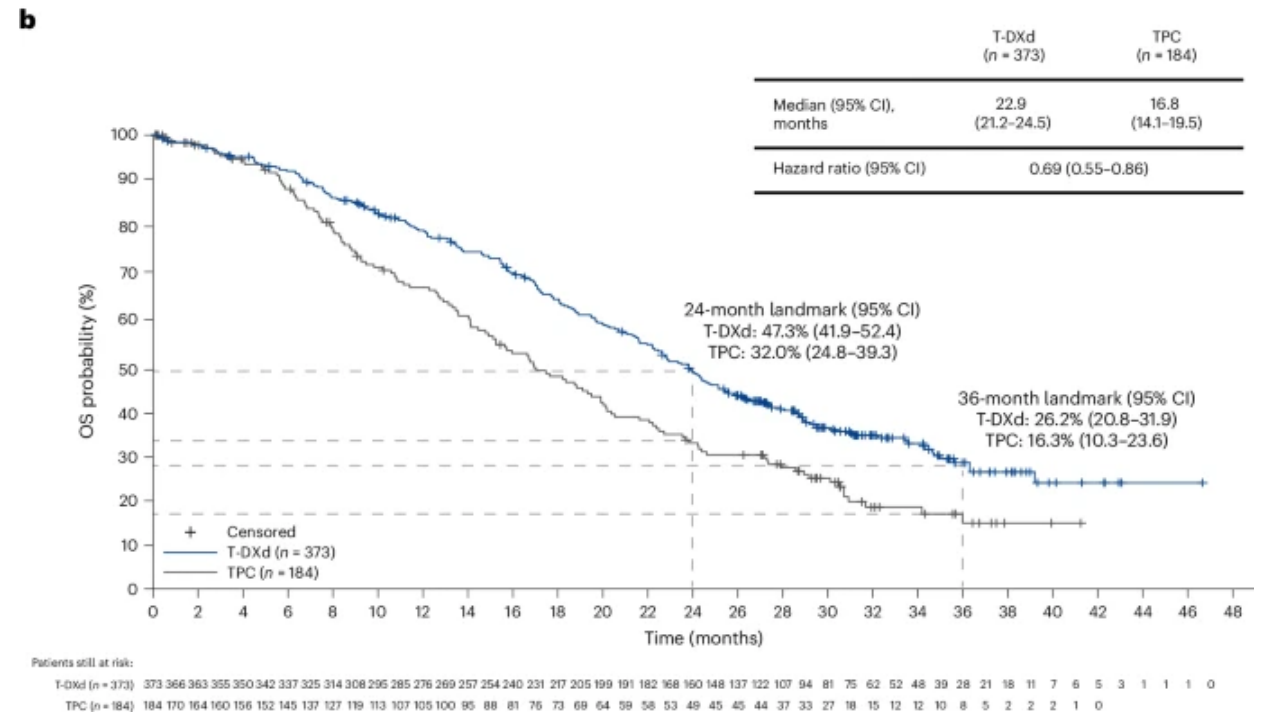


Közelmúlt eredménye – HER2

HER2 pozitív



HER2 low/ultralow



Genetikai tesztek szerepe

TAILORx, RxPONDER, MINDACT vizsgálatok



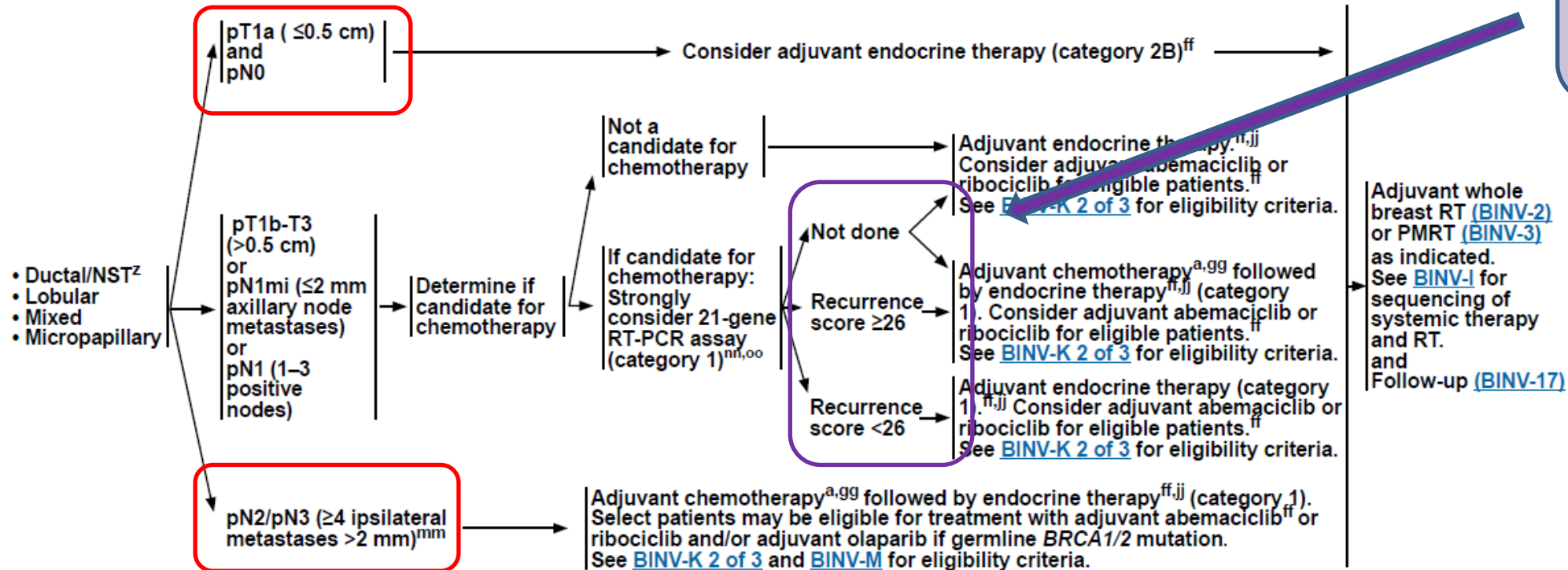
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2025 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Luminalis A
vagy
Luminális B

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HR-POSITIVE – HER2-NEGATIVE DISEASE^{d,v,dd}
POSTMENOPAUSAL^{ee} PATIENTS with pT1–3 AND pN0 or pN+ TUMORS



Oncotype és antraciklin

TAILORx vizsgálat egy utólagos elemzése, akiknél az RS ≥ 11 volt és akik T-AC vagy TC kezelést kaptak.

A túlélési elemzést az egyes jellemzőkre illesztették:

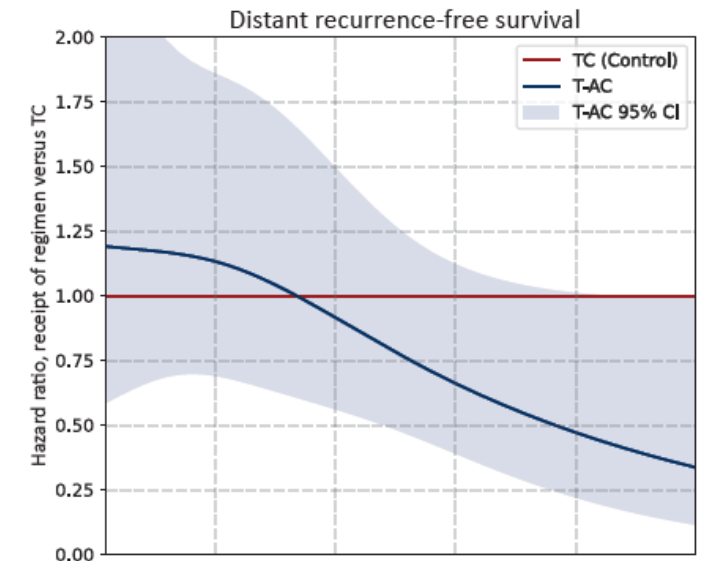
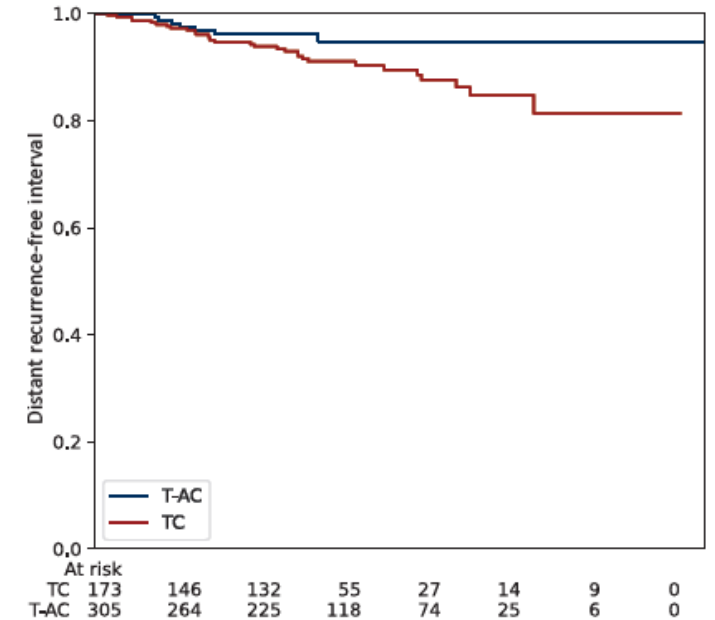
életkor, tumor nagyság, grade, hormon receptor státusz és RS eredmény.

2549 beteg (438 T-AC, 2111 TC). mFU: 11,7.

RS ≤ 30 : az egyes túlélési végpontokban nem volt különbség.

RS ≥ 31 : 173 T-AC, 306 TC, DRFS jobb antraciklin csoportban (OS numerikusan), 5 évnél 97,3% és 93,6%.

Minden alcsoportra igaz volt a megfigyelés, kivéve a pT1 daganatokra.



Molekuláris patológia napi gyakorlatban, HR+, HER2- PIK3CA/AKT/PTEN

- PIK3CAmut

- SOLAR-1 (11 vs 5,7 hónap), BYLieve (8 hónap)
- INAVO120 (15 vs 7,3 hónap)

mBC progresszió AI mellett/után + PIK3CAmut

progresszió adjuváns AI/TAM alatt/után <12 hónap + PIK3CAmut

- PIK3/AKT/PTEN

- CAPITELLO 291 (7,3 vs 3,1 hónap)

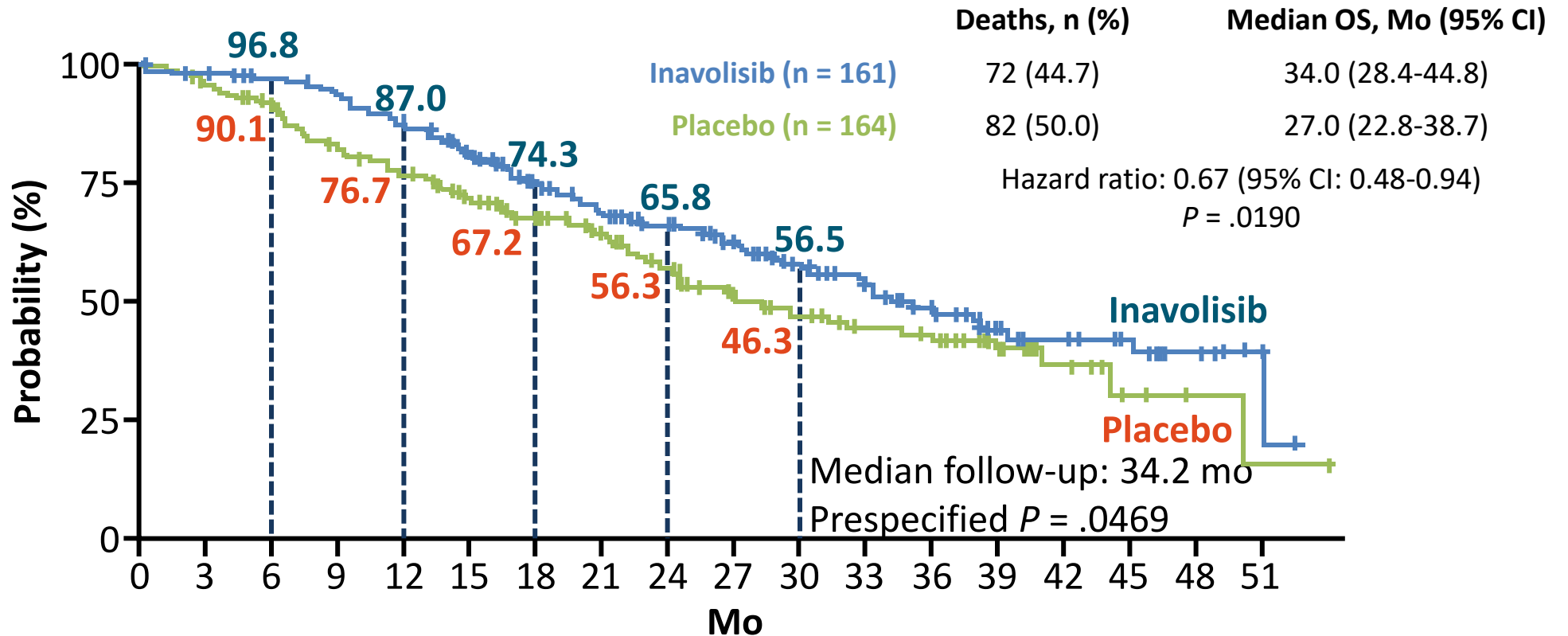
progresszió adjuváns AI mellett/után <12 hónap vagy mBC AI (+/-
CDK4/6i)

- Biomarker független

- BOLERO-2 (6,9 vs 2,8 hónap)

progresszió adjuváns AI mellett/után <12 hónap vagy mBC AI

INAVO120: Final OS



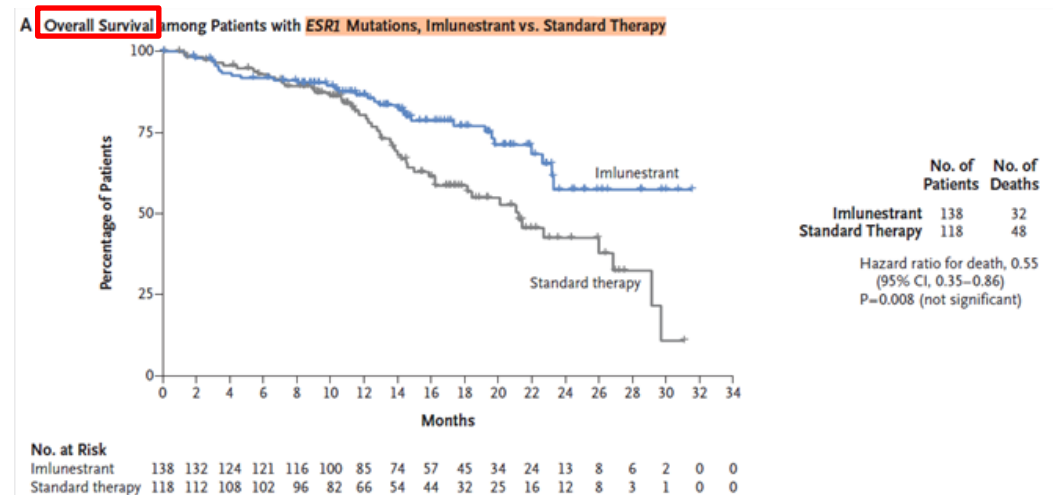
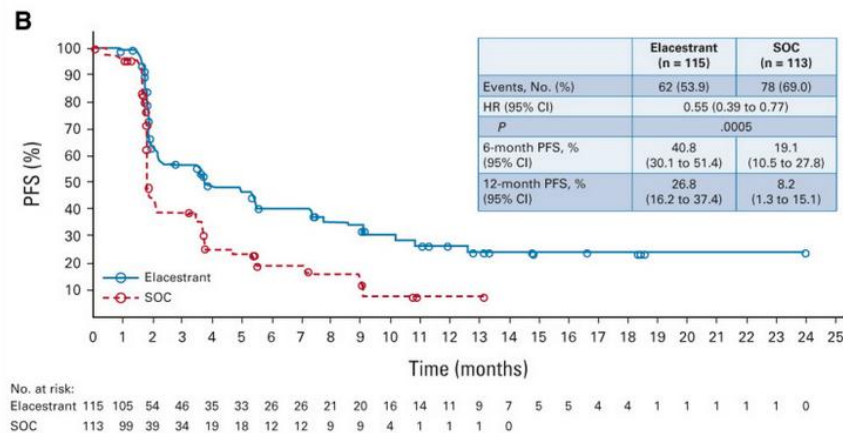
Patients at Risk, n

Inavolisib	161	155	149	142	131	114	99	88	78	67	54	43	34	22	19	13	7	1
Placebo	164	155	142	127	119	104	90	77	63	48	42	36	32	18	10	4	2	1

Molekuláris patológia napi gyakorlatban, HR+, HER2- ESR1 mutáció

Az ESR1 mutáció szerzett alteráció. Jellemzően AI kezelés hatására, akár 30%.

- Fulvestrant: EMERALD vizsgálatban mPFS 1,9 hónap
- Új orális SERD-ek
 - elacestrant (vs. FULV)- EMERALD vizsgálat: ESR1mut 3,8 vs. 1,9 hónap
 - imlunestrant (vs. FULV/EXE)- EMBER-3 vizsgálat: ESR1mut 5,5 vs 3,8 hónap
 - camicestrant
 - +everolimus vs. SOC - evERA vizsgálat: 8,8 vs 5,5 hónap, ESR1mut: 10 vs 5,5 hónap (HR 0,56)
 - camicestrant vs AI, +CDK4/6i tovább (1.vonal AI+CDK4/6i alatt ESR1mut) - SERENA-6 vizsgálat: mPFS 16 vs 9,2 hónap (HR 0,44)



Terápiás koncepció evolúciója

Korai tipizálás, osztályozás: eredet, grade - kemoterápia

Célzott kezelés, egyénre szabott kezelés: biomarker – célzott kezelés

Heterogenitás, klonális evolúció: ismételt tesztek, kombinációs kezelések

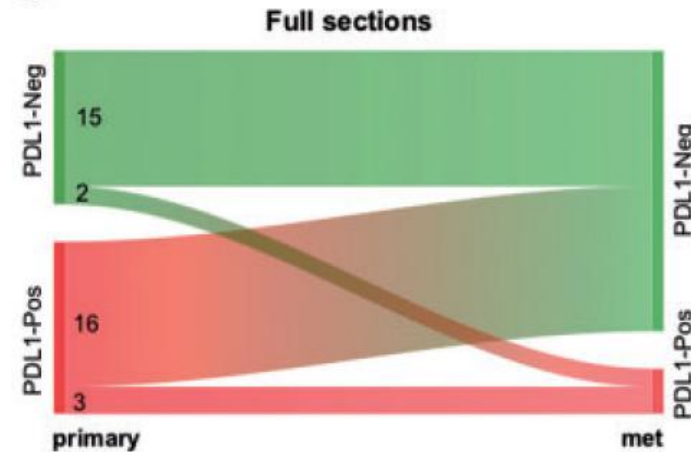
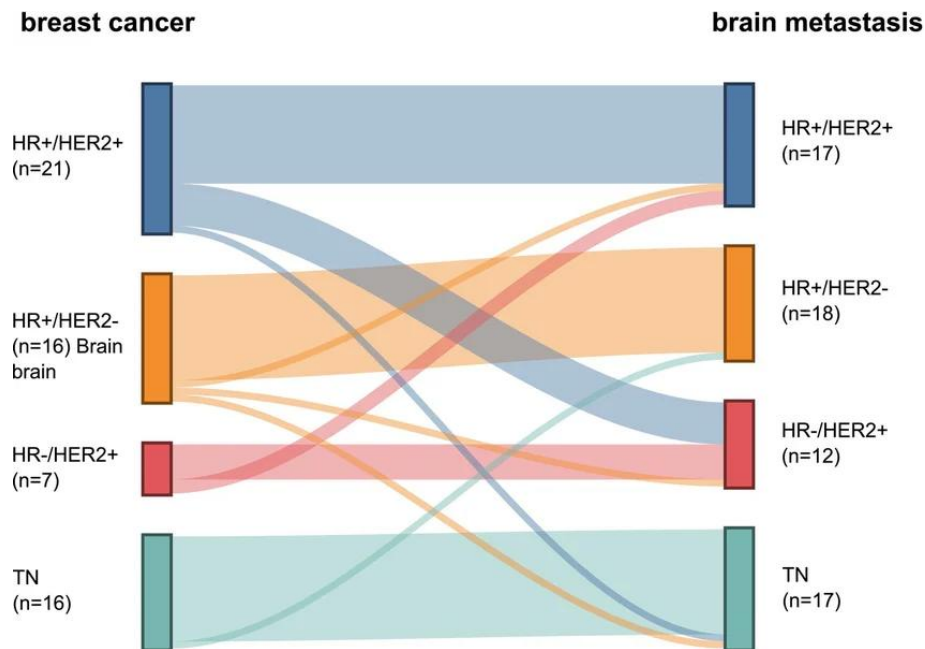
Nemcsak a daganat számít: mikroökönyezet, szolubilis faktorok, mikrobiom.

Életminőség előtérbe kerülése

Digitalizáció előtérbe kerülése

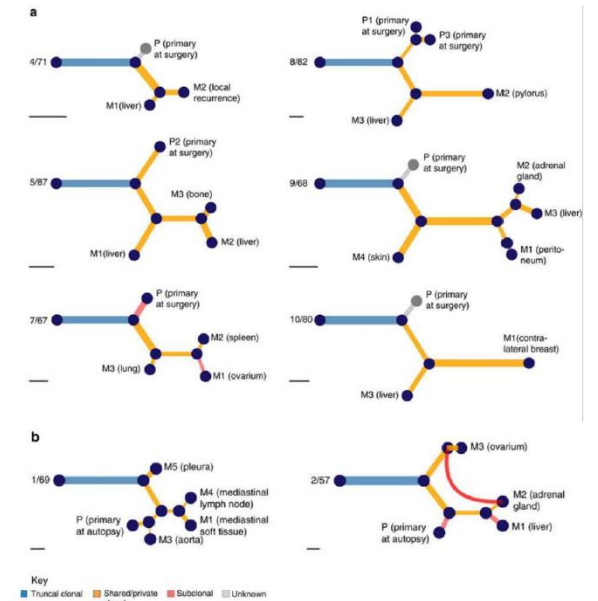
Fenotípus változása

Egyértelműen javasolják új metasztázisból vagy nem várt (izolált) progressziókor biopszia vételét.



Céltzott terápiás lehetőség:

- konzervatív: pl. PIK3CA/AKT/PTEN
- változó: pl. ESR1



Terápiás koncepció evolúciója

Korai tipizálás, osztályozás: rosszindulatú, grade - kemoterápia

Célzott kezelés, egyénre szabott kezelés: biomarker – célzott kezelés

Heterogenitás, klonális evolúció: ismételt tesztek, kombinációs kezelések

Nemcsak a daganat számít: mikroökönyezet, szolubilis faktorok, mikrobiom.

Életminőség előtérbe kerülése

Digitalizáció előtérbe kerülése

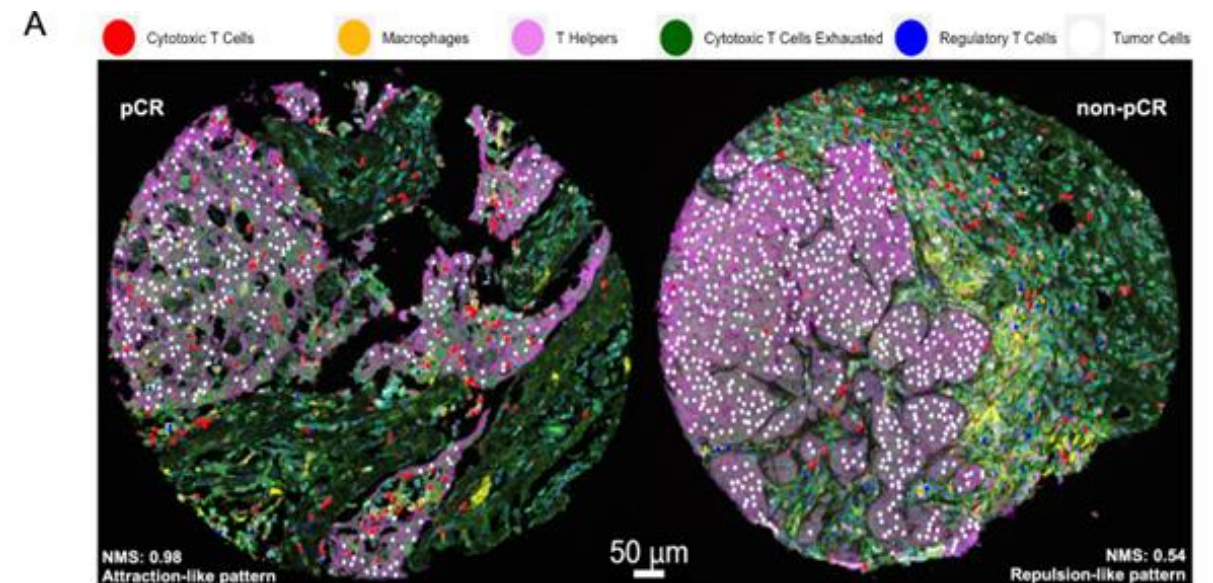
Gépi tanuláson alapuló térbeli jellemzés a tumor-immun mikrokörnyezetben

Neoadjuváns EORTC 10994 vizsgálat.

587 beteg digital TIL (dTIL) és 478 beteg multiplex immunofluorescence adat.

pCR magasabb:

- a teljes CD4+ és a tumoron belüli CD8+ T-sejtek expressziója magas;
- TN-tumorokban nagyobb mértékű immun-tumorsejt kolokalizáció.



Terápiás koncepció evolúciója

Korai tipizálás, osztályozás: rosszindulatú, grade - kemoterápia

Célzott kezelés, egyénre szabott kezelés: biomarker – célzott kezelés

Heterogenitás, klonális evolúció: ismételt tesztek, kombinációs kezelések

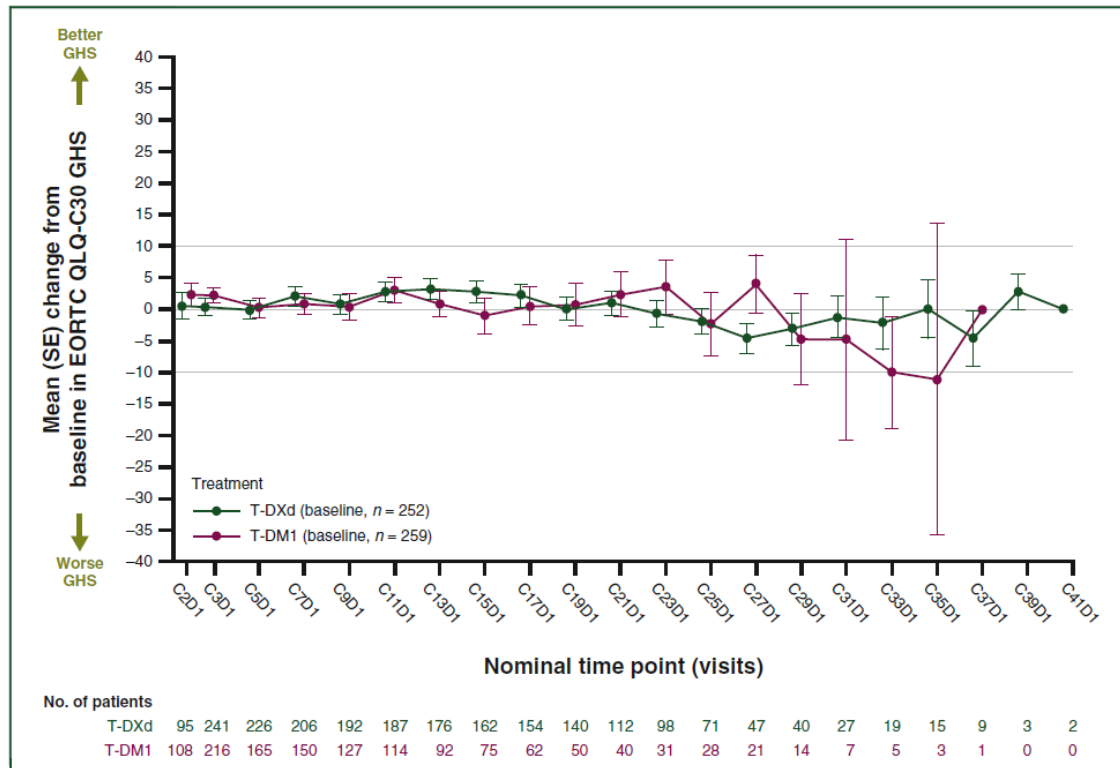
Nemcsak a daganat számít: mikroökönyezet, szolubilis faktorok, mikrobiom.

Életminőség előtérbe kerülése

Digitalizáció előtérbe kerülése

Életminőség vizsgálatok

Destiny Breast 3



ESMO-MCBS

„Preliminary scores can be upgraded by 1 point when the experimental arm demonstrates improved QoL or delayed deterioration in QoL using a validated scale or substantial reduction in grade 3 or 4 toxicity. A score of 5 can only be achieved when optimal survival outcomes are further enhanced by data indicating reduced toxicity or improved QoL.

Terápiás koncepció evolúciója

Korai tipizálás, osztályozás: rosszindulatú, grade - kemoterápia

Célzott kezelés, egyénre szabott kezelés: biomarker – célzott kezelés

Heterogenitás, klonális evolúció: ismételt tesztek, kombinációs kezelések

Nemcsak a daganat számít: mikroökönyezet, szolubilis faktorok, mikrobiom.

Életminőség előtérbe kerülése

Digitalizáció előtérbe kerülése

Digitalizáció

Adatok rögzítés: strukturált → kereshető → elemezhető.

Értékelés: képalkotók, patológia, de metabolikus faktorok vagy mikrobiom is.

Terápiás terv készítése, tudományos adatok feldolgozás, értékelése.

Hatékonyság predikció - MI

SCORPIO rendszer (machine learning system – vérkép + átfogó metabolikus profil), MSKCC fejlesztés

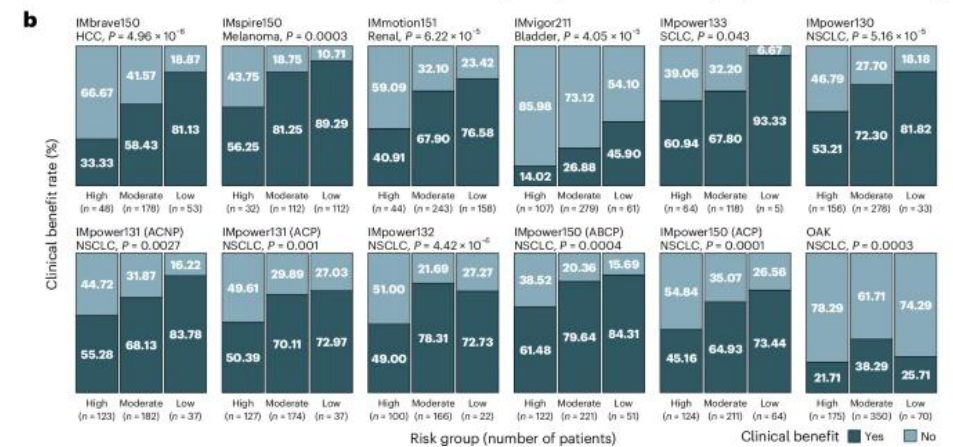
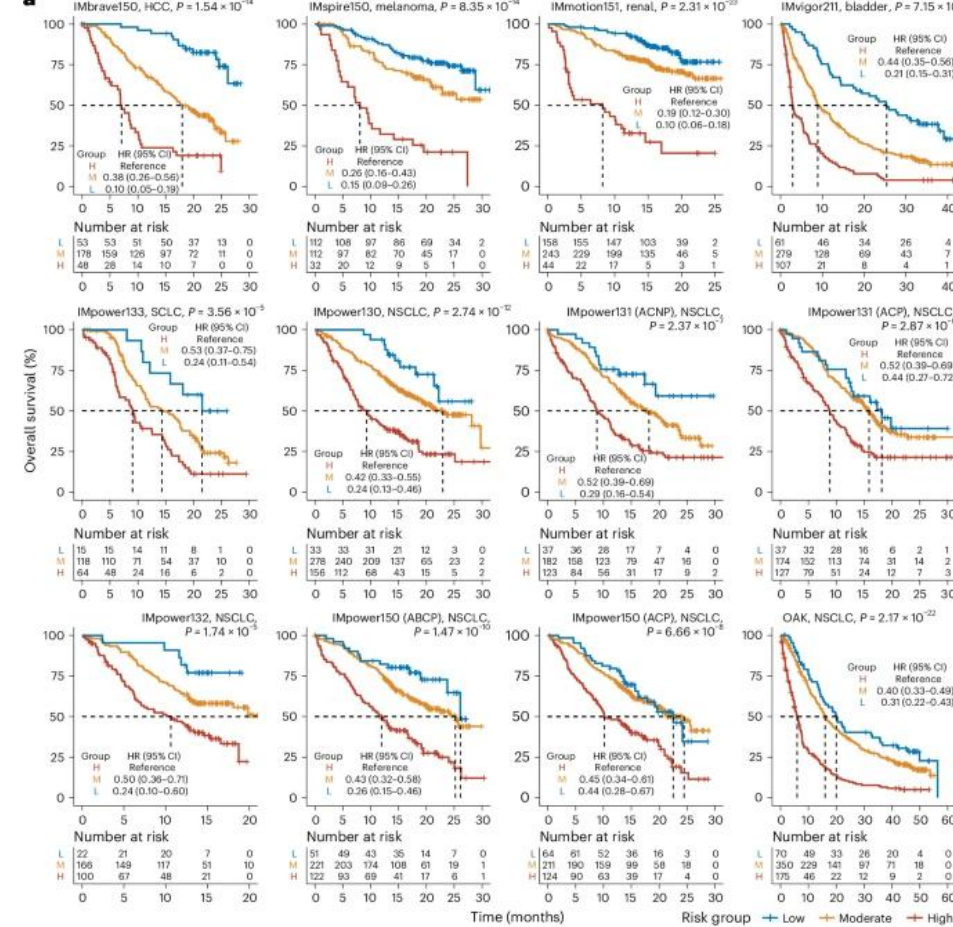
n=9745 ICI-kezelt beteg, 21 tumor típus

Eredeti kísérleti csoport (training) és több validáló csoport (köztük 10 darab 3. fázisú vizsgálat, 4447 beteg).

Prediktív jelentősége jobb volt, mint

TMB vagy PD-L1.

Összevetették NSCLC MI modellekkel. 21 modell 9 kategóriában (radiológia, patológia, tumor genetika, PD-L1): OS tekintetében jobb volt, hatékonyság (ORR) szempontjából hasonló.



A jövő - szerintem

- „Egyénre szabott” kezelés – eszkaláció/de-eszkaláció további lehetőségei
- Új készítmények – financiális toxicitás
- Biomarkerek – elsősorban prediktív
- Struktúrált adatkezelés
- Mesterséges intelligencia megoldások

