

Katedra Medycyny Paliatywnej, Instytut Nauk Medycznych
Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu
Osiedle Rusa 55, 61-245 Poznań, E-mail: wojciechleppert@wp.pl

Poznań, dnia 10.10.2025 r.

**Recenzja dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego doktora
nauk medycznych Marcina Kubeczko w związku z postępowaniem o
nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych**

Dr med. Marcin Kubeczko uzyskał tytuł lekarza medycyny w 2011 r. uzyskując tytuł najlepszego absolwenta na Wydziale Lekarskim Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (ŚLUM) w roku akademickim 2010/2011. W 2012 r. uzyskał Nagrodę Śląskiej Izby Lekarskiej za najlepszy wynik na Lekarskim Egzaminie Państwowym w województwie śląskim i trzeci wynik w Polsce. W okresie 2012–2017 r. odbył studia doktoranckie na Wydziale Lekarskim (ŚLUM). W 2017 r. uzyskał z wyróżnieniem stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy: „Obniżenie stężeń interleukin 1 β , 5 i 9 oraz eotaksyny podczas suplementacji witaminy D u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową” na Wydziale Lekarskim (ŚLUM). W 2018 r. uzyskał z najlepszym wynikiem dyplom specjalisty w zakresie onkologii klinicznej, w tym samym roku uzyskał 3 miejsce w zakresie Certyfikatu ESMO Examination for Medical Oncologists – międzynarodowy certyfikat specjalizacji w zakresie onkologii klinicznej European Society of Medical Oncology, Monachium, Niemcy. W 2024 r. uzyskał wyróżnienie – pierwsze miejsce na Harvard Medical School, Clinical Scholars Research Training w rocznym certyfikowanym programie (2023–2024).

W latach 2011–2012 dr med. Marcin Kubeczko odbył staż podyplomowy w Szpitalu Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach, w latach 2013–2014 pracował w Podstawowej Opieki Zdrowotnej, w okresie 2013–2015 pełnił dyżury w Nocnej i Świątecznej Opiece Lekarskiej. W latach 2013–2018 habilitant odbył szkolenie specjalizacyjne z onkologii klinicznej w trybie rezydenckim w Klinice Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, następnie po przekształceniu jednostki kontynuował szkolenie specjalizacyjne w III Klinice Radioterapii i Chemioterapii,

Centrum Onkologii, Instytutu im. Marii Skłodowskiej–Curie, Oddział w Gliwicach. W latach 2018–2019 dr med. Marcin Kubeczko był zatrudniony na stanowisku lekarza w III Klinice Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii, Instytutu im. Marii Skłodowskiej–Curie, Oddział w Gliwicach. W latach 2013–2018 habilitant był zatrudniony w Hospicjum dla Dzieci i Dorosłych Cordis, w Katowicach, w hospicjum stacjonarnym i w zespole opieki domowej, nadal udziela konsultacji chorym objętych opieką paliatywną. W latach 2019–2024 odbył szkolenie specjalizacyjne w zakresie radioterapii onkologicznej w trybie pozarezydenckim, w III Klinice Radioterapii i Chemioterapii, Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej–Curie, Państwowym Instytucie Badawczym (NIO–PIB), Oddział w Gliwicach.

Całkowity dorobek naukowy

Autor i współautor 24 publikacji, w tym 9 przed rozprawą doktorską: IF 4, Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) 90 i 15 publikacji po uzyskaniu stopnia doktora (IF 48, MEiN 1380) o łącznej wartości IF 52 i punktacji MEiN 1477, ponadto w zakresie materiałów konferencyjnych wartość IF wyniosła 93, MEiN 1240.

Dorobek w osiągnięciu naukowym

5 publikacji z łączną punktacją IF 19,5; punktacja Ministerstwa Nauki 550.

Dorobek po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych

Artykuły naukowe: wartość IF 49, punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki 1380.

Materiały konferencyjne: 7 publikacji o wartości IF 93 i punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki 1240.

Łączna liczba cytowań/bez autocytowań: wg Web of Science 140/131, wg Scopus 149/141.

Index Hirscha wg Web of Science i Scopus: 5, bez autocytowań: 4.

Liczna referatów: 12, w tym 4 referaty wygłoszonych podczas konferencji międzynarodowych.

Liczba prezentacji plakatowych: 8, wszystkie prezentowane podczas konferencji międzynarodowych.

Dorobek naukowy poza osiągnięciem naukowym:

Autor i współautor 19 publikacji o łącznej wartości IF 32 i punktacji MEiN 927, ponadto w zakresie materiałów konferencyjnych wartość IF wyniosła 93, MEiN 1240.

Dr med. Marcin Kubeczko pełnił funkcję promotora pomocniczego w jednym zakończonym przewodzie doktorskim.

Osiągnięcie naukowe „Rola leczenia skojarzonego i czynników rokowniczych w terapii zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem inhibitorów cyklinozależnych kinaz 4/6i” stanowi 5 artykułów, w tym 4 oryginalne i metaanaliza, powiązane tematycznie, opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych (łącznie IF: 19,5, suma punktów Ministerstwa Edukacji i Nauki: 550). We wszystkich 5 doniesieniach habilitant jest pierwszym autorem. Cykl publikacji naukowych dotyczy skojarzonego leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem inhibitorów cyklinozależnych kinaz 4/6 i czynników rokowniczych w tej populacji.

Najczęstszym podtypem raka piersi jest nowotwór z ekspresją receptorów hormonalnych (hormone receptor, HR+), bez nadekspresji białka HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2-). Dotychczas leczenie przerzutowych postaci tego raka wiązało się z sekwencyjnym stosowaniem hormonoterapii, a następnie chemioterapii. W ostatnich latach wdrożono leczenie skojarzone, z zastosowaniem inhibitorów kinaz zależnych od cyklin 4/6 (CDK4/6), które znacząco poprawiło rokowanie pacjentek z zaawansowanym HR+/HER2- rakiem piersi. Korzyści obejmują nie tylko wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby

(progression-free survival, PFS) i całkowitego przeżycia (overall survival, OS), ale także poprawę jakości życia chorych.

Terapia z wykorzystaniem inhibitorów CDK4/6, takich jak rybocyklib, palbocyklib i abemacyklib, w połączeniu z hormonoterapią jest obecnie standardem leczenia w pierwszej lub drugiej linii zaawansowanego raka piersi. Pomimo znacznej skuteczności tej terapii, u większości pacjentek z czasem dochodzi do progresji choroby, co wymaga optymalizacji strategii leczenia. Do tej pory nie ustalono, na ile strategia wczesnego podawania leków antyproliferacyjnych w skojarzeniu z hormonoterapią powinna być stosowana u wszystkich chorych. Klinicznie zaskakująca jest gwałtowność/intensywność progresji u chorych poddawanych terapii skojarzonej, w odczuciu klinicznym wielu specjalistów, większa niż obserwowana wcześniej podczas samodzielnej hormonoterapii. Celem badań habilitanta było zobiektywizowanie powyższych obserwacji, zwiększenie skuteczności leczenia, wykorzystanie nowoczesnych metod obrazowania, takich jak pozytonowa tomografia emisyjna, ocena bezpieczeństwa i skuteczności skojarzenia radioterapii z lekami celowanymi molekularnie, opracowanie strategii terapeutycznych dla pacjentek po progresji choroby, a także uwzględnienie specyfiki grupy pacjentek z rozpoznaniem oligometastatycznego raka piersi.

Publikacja 1. Marcin Kubeczko, Anna Polakiewicz-Gilowska, Katarzyna Świderska, Aleksandra Leśniak, Marta Mianowska-Malec, Barbara Łanoszka, Konstanty Chomik, Barbara Grandys, Natalya Lisovska, Barbara Bobek-Billewicz, Ewa Chmielik, Michał Jarząb. Tailoring advanced breast cancer treatment after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors progression – real-world data analysis. *Frontiers in Oncology* 2024; 14. DOI: 10.3389/fonc.2024.1408664. IF 3,5, punktacja MEiN 100.

Spośród 512 leczonych w NIO-PIB, Oddział w Gliwicach w latach 2018–2024, analizie poddano 200 pacjentek z progresją podczas leczenia inhibitorami CDK4/6. Większość 142 (71%) pacjentek otrzymało inhibitory CDK4/6 w pierwszej linii zaawansowanego raka piersi, 109 (54%) było leczonych rybocyklibem, 72 (36%) palbocyklibem, a 19 (10%) abemacyklibem. W zakresie terapii endokrynej, 108 (54%) chorych

otrzymywało inhibitor aromatazy, 92 (46%) fulwestrant. Najczęstszym narządem z cechami progresji choroby była wątroba (100 pacjentów, 50%).

Mediana OS po progresji na inhibitorach CDK4/6 w całej populacji ($n = 200$) wynosiła 9,2 miesiąca, a 12-miesięczny OS 43,7%. U 30 (15%) chorych niemożliwe było podjęcie kolejnej linii leczenia, głównie z powodu znacznego pogorszenia stanu ogólnego. Podczas leczenia inhibitorami CDK4/6 mediana PFS wynosiła w tej grupie 15,8 miesięcy, po progresji choroby przeżycie było krótkie, z medianą OS wynoszącą zaledwie 2,4 miesiąca. Konieczne jest wnikliwe monitorowanie chorych w trakcie terapii, by przewidzieć pogorszenie stanu ogólnego i rozpocząć terapię kolejnej linii. Progresja choroby w OUN okazała się niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. 19 (9,5%) pacjentek zakończyło leczenie inhibitorami CDK4/6 z powodu progresji w OUN. Mediana PFS podczas kolejnej linii leczenia wynosiła jedynie 2,9 miesiąca. Pomimo, że większość pacjentek otrzymała leczenie miejscowe i kolejną linię leczenia systemowego, przeżycia w tej grupie były istotnie krótsze niż w grupie z progresją poza OUN (mediany OS odpowiednio 3,7 miesiąca i 10,2 miesiąca).

Wśród 170 pacjentek zakwalifikowanych do kolejnej linii leczenia systemowego, 57 (33,5%) otrzymało leczenie hormonalne (w większości fulwestrant w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub kapecytabiną w rytmie metronomicznym). 94 (55,3%) pacjentek otrzymało wyłącznie chemioterapię (najczęściej kapecytabinę, paklitaksel i niepegylowaną liposomalną doksorubicynę w skojarzeniu z cyklofosfamidem). Mediany PFS w obydwu podgrupach były podobnie krótkie, poniżej 6 miesięcy (5,7 miesiąca dla terapii endokrynej, 4,3 miesiąca dla wyłącznie chemioterapii; terapia nie-personalizowana). 19 (11,2%) pacjentek otrzymało leczenie personalizowane, uwzględniające mutacje somatyczne genu PIK3CA (alpelisyb z fulwestrantem), mutacje germinalne genów BRCA1/2 (inhibitor PARP – talazoparyb lub olaparyb) i zmianę w podtyp HER2-dodatni (dodanie trastuzumabu i pertuzumabu). Terapia personalizowana zapewniła istotnie dłuższy PFS i OS, w porównaniu do hormonoterapii lub chemioterapii. Mediana PFS wyniosła 13,5 miesiąca dla terapii personalizowanej, 4,9 miesiąca dla chemioterapii i hormonoterapii ($p = 0.045$), z 12-miesięcznym odsetkiem PFS wynoszącym 54,1%,

w porównaniu do 18,5%. Mediana OS nie została osiągnięta dla terapii personalizowanej, wyniosła 11,5 miesiąca dla chemioterapii i hormonoterapii ($p = 0.016$); z 24-miesięcznym odsetkiem OS 80,2%, w porównaniu do zaledwie 21,1%. Ograniczeniem był retrospektywny charakter badania i dobór chorych do terapii oparty o czynniki predykcyjne, a nie losowy. Dodatkowo pacjenci z zagrożeniem lub brakiem wydolności narządowej występowali wyłącznie w grupie chemioterapii. Personalizacja terapii wydaje się kluczowa dla poprawy rokowania pacjentek z progresją choroby po inhibitorach CDK4/6, chociaż mniejszość chorych kwalifikowała się do takiego postępowania. U pacjentek z agresywnym przebiegiem choroby konieczna jest intensyfikacja metod terapeutycznych. Dodanie do inhibitorów CDK4/6 radioterapii było przedmiotem kolejnych analiz w przedstawianym cyklu prac.

Publikacja 2. Marcin Kubeczko, Michał Jarzab, Dorota Gabryś, Aleksandra Krzywón, Alexander J. Cortez, Amy J. Xu. Safety and feasibility of CDK4/6 inhibitors treatment combined with radiotherapy in patients with HR-positive/HER2-negative breast cancer. A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2023; 187: 109839. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109839. IF 4,9, punktacja MEiN 140.

Stosowanie radioterapii (RT) u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, leczonych wyłącznie hormonoterapią – która przez wiele lat stanowiła standard postępowania – było dobrze tolerowane. Wprowadzenie inhibitorów CDK4/6 do terapii hormonalnej znacząco zwiększyło częstość występowania toksyczności hematologicznej, w tym w stopniu ciężkim. RT zwłaszcza z napromienianiem znacznej objętości szpiku kostnego również może hamować hematopoezę. Brak wytycznych łączenia tych metod leczenia i doniesienia o nasilonej toksyczności spowodowały przeprowadzenie metaanalizy.

Przeprowadzono systematyczny przegląd i metaanalizę, aby ocenić bezpieczeństwo i możliwości zastosowania inhibitorów CDK4/6 w połączeniu z RT u pacjentek z zaawansowanym HR+/HER2– rakiem piersi. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych (AE) w stopniu ≥ 3 . Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały częstość redukcji dawki i konieczność przerwania stosowania inhibitorów CDK4/6 z powodu toksyczności.

Przeszukano bazy PubMed, Web of Science i Scopus, zidentyfikowano 15 badań spełniających kryteria włączenia, obejmujących łącznie 1133 pacjentów z zaawansowanym HR+/HER2– rakiem piersi. Kohorta 288 pacjentów leczonych w ośrodku habilitanta stanowiła największą grupę spośród wszystkich badań włączonych do metaanalizy. Spośród całej grupy, 1080 pacjentów otrzymywało inhibitory CDK4/6, najczęściej stosowany był palbocyklib (795 chorych), rybocyklib (229, 21%) i abemacyklib (56, 5%). RT w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6 zastosowano u 617 pacjentów. Ogółem przeprowadzono 767 kursów RT.

Łączna częstość występowania (pooled incidence) ciężkiej (G3–G4) toksyczności hematologicznej wynosiła 29,4%, większość stanowiły działania niepożądane stopnia 3. Neutropenia była najczęstszym działaniem niepożądanym, z łączną częstością występowania 19,7%, rzadko wystąpiły ciężka anemia (0,1%) i małopłytkowość (0,2%). Ciężka toksyczność niehematologiczna występowała rzadko, z łączną częstością 2,8%. Nie stwierdzono różnicy w częstości redukcji dawki inhibitorów CDK4/6 z powodu toksyczności pomiędzy pacjentkami otrzymującymi RT i inhibitory CDK4/6, a leczonymi wyłącznie inhibitorami CDK4/6. Łączna częstość redukcji dawki inhibitorów CDK4/6 wynosiła 24%. Działania niepożądane rzadko skutkowały koniecznością zakończenia leczenia inhibitorami CDK4/6, z łączną częstością 2,3%.

Dodanie RT było dobrze tolerowane, RT nie zwiększyła odsetka ciężkich powikłań hematologicznych, w tym gorączki neutropenicznej, nie nasiliła ciężkiej toksyczności niehematologicznej, nie zwiększyła częstości redukcji dawki i konieczności zakończenia leczenia inhibitorami CDK4/6 z powodu toksyczności. Wyniki te mogą pomóc w optymalizacji podejścia wielomodalnego u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi. Praca została wyróżniona przez PTOK, w kategorii najlepsza publikacja anglojęzyczna otrzymała drugą nagrodę podczas XXVII Kongresu PTOK.

Publikacja 3. Marcin Kubeczko, Dorota Gabryś, Justyna Rembak–Szykiewicz, Donata Gräupner, Anna Polakiewicz–Gilowska, Michał Jarząb. Efficacy of radiotherapy for bone metastasis in breast cancer patients treated with cyclin–dependent kinase 4/6

inhibitors. *Radiotherapy and Oncology* 2024; 202: 110639. DOI: 10.1016/j.radonc.2024.110639. IF 4.9, punktacja MEiN: 140.

W zaawansowanym HR+/HER2– raku piersi przerzuty do kości są częste i istotnie pogarszają jakość życia pacjentek, powodują ból, zwiększają ryzyko złamań patologicznych i wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego. RT łagodzi ból i stabilizuje ogniska kostne, poprawia kontrolę choroby i jakość życia chorych. W dobie stosowania inhibitorów CDK4/6, jako standardu leczenia pierwszej linii w zaawansowanym HR+/HER2– raku piersi, nie ustalono roli RT, z powodu braku randomizowanych badań i wykluczenia lub ograniczenia RT w badaniach rejestracyjnych inhibitorów CDK4/6. Celem pracy była analiza grupy pacjentek leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Analiza retrospektywna 398 pacjentek z HR+/HER2– zaawansowanym rakiem piersi i przerzutami do kości, które leczono w ośrodku habilitanta w latach 2018–2024 inhibitorami CDK4/6 z lub bez równoczesnej RT kości. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena 2–letniego PFS, a drugorzędowymi 3–letni OS i 3–letnia kontrola miejscowa (local control, LC) napromienianych zmian kostnych.

114 pacjentów otrzymało 177 kursów RT skierowanej na przerzuty kostne. RT była stosowana równocześnie z inhibitorami CDK4/6 lub do 6 miesięcy przed ich rozpoczęciem. Zastosowano techniki klasyczne i stereotaktyczne RT (stereotactic body radiation therapy, SBRT). Większość RT (143 kursy) stanowiły schematy leczenia paliatywnego, w tym 63 kursy (35,6%) 20 Gy w 5 frakcjach, 52 kursy (29,4%) 1 frakcji 8 Gy i 20 kursów (11,3%) 30 Gy w 10 frakcjach. W 8 (4,5%) kursach zastosowano inne schematy leczenia paliatywnego. 34 kursy (19,2%) przeprowadzono z wykorzystaniem SBRT. Najczęstszym miejscem napromienianym był kręgosłup, z przewagą odcinka lędźwiowego (42 kursy; 25,4%) i piersiowego (42 kursy; 23,7%). Na obszar przerzutów kręgosłupa szyjnego podano 16 kursów RT (9%). Przerzuty kostne w miednicy leczono 32 kursami RT (18,1%), natomiast w obrębie kończyn podano 19 kursów RT (10,8%). Na inne obszary, w tym żebra, czaszkę, mostek, dolną połowę/środkową połowę ciała, podano łącznie 23 kursy RT

(13%). Głównym wskazaniem do RT był ból kostny (146 RT; 82,5%). Dodatkowo, RT zastosowano u 14 chorych ze względu na zagrażające złamanie patologiczne, u 28 po dokonanych złamaniu patologicznym i u 6 po operacji ortopedycznej wykonanej z powodu przerzutów kostnych. Spośród 114 pacjentek, u 90 występował ból kostny przed rozpoczęciem leczenia, spośród których u 56 (62,2%) pacjentek po RT odnotowano całkowite ustąpienie lub istotne zmniejszenie natężenia bólu.

Wśród pacjentów otrzymujących RT mediana PFS była nieznamiennie dłuższa (31 miesięcy), bez RT wynosiła 26,3 miesiąca. Dwuletni PFS u otrzymujących dodatkowo RT wynosił 57,1%, w grupie bez RT 53,2%. OS nie różniło się istotnie (49,1 vs. 40,5 miesiąca dla RT i braku RT). Trzyletni OS w grupie otrzymującej dodatkowo RT wynosił 63,7%, w grupie bez RT 55%. Trzyletnia kontrola miejscowa napromienianych zmian kostnych wyniosła 86,9%, co wskazuje na skuteczność RT w ograniczaniu progresji miejscowej. U ponad połowy chorych udało się zmniejszyć natężenie bólu po RT i poprawić jakość życia pacjentów. Badanie stanowi największą do tej pory analizę skuteczności skojarzenia RT i inhibitorów CDK4/6 u pacjentek z rozpoznaniem raka piersi z przerzutami do kości.

Mediana PFS chorych nieotrzymujących RT była porównywalna do pacjentek leczonych inhibitorami CDK4/6. Chociaż zaobserwowane różnice w PFS nie były statystycznie istotne, dodanie RT może wykazywać dodatkową korzyść dla pacjentek o lepszym rokowaniu, z rozpoznaniem rozsiewu choroby de novo i leczenia pierwszej linii, kiedy leczenie systemowe jest najbardziej skuteczne.

Pomimo retrospektywnego charakteru badania, grupy pacjentów z RT i bez RT wykazały znaczne podobieństwo w zakresie kluczowych czynników prognostycznych, w tym linii leczenia, chorobie de novo i odsetku przerzutów do wątroby. Pomimo, że nie wykazano istotnej statystycznie poprawy w zakresie PFS lub OS, brak wzrostu toksyczności i efektywne leczenie bólu wskazują na wartość RT w tym skojarzeniu, jako bezpieczną i użyteczną opcję terapeutyczną. Wiele badań rejestracyjnych dla inhibitorów CDK4/6 wykluczało lub ograniczało stosowanie RT. Wyniki mogą stanowić podstawę do stosowania RT w przerzutach kostnych w skojarzeniu z inhibitorami

CDK4/6 w codziennej praktyce klinicznej i planowania badań prospektywnych, w tym randomizowanych, które pozwoliłyby jednoznacznie potwierdzić korzyści RT. Dodanie RT do inhibitorów CDK4/6 jest bezpieczne, nie nasila toksyczności i nie pogarsza wyników leczenia systemowego, łagodzi ból kostny i poprawia jakość życia pacjentek.

Publikacja 4. Marcin Kubeczko, Anna Polakiewicz–Gilowska, Andrea D’Amico, Olgierd Chrabański, Katarzyna Świdarska, Ewa Chmielik, Sławomir Blamek, Daria Handkiewicz–Junak, Michał Jarząb. The role of FDG PET assessment in patients with advanced breast cancer treated with cyclin–dependent kinase 4/6 inhibitors in the second–line setting. *Frontiers in Oncology* 2024; 14. DOI: 10.3389/fonc.2024.1454844.

Oceniono przydatność badania pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem fluorodeoksyglukozy (FDG–PET) przeprowadzonego u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, które otrzymywały inhibitory CDK4/6 w drugiej linii terapii. Pomimo, że zdecydowana większość chorych jest leczona inhibitorami CDK4/6 w pierwszej linii, to zgodnie z wynikami badania SONIA, w niektórych systemach ochrony zdrowia poszukiwane są możliwości przeniesienia tej terapii do dalszych linii leczenia, rozpoczynanego od samodzielnej terapii hormonalnej.

Celem badania była ocena wartości prognostycznej parametrów metabolicznych uzyskanych z badania FDG–PET przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami CDK4/6. Badaniem objęto 39 pacjentek, u których w latach 2018–2024 wykonano FDG–PET przed rozpoczęciem terapii inhibitorami CDK4/6, w połączeniu z leczeniem hormonalnym. Analizowano maksymalny standaryzowany współczynnik wychwytu (SUVmax) w kontekście PFS i OS, a dane statystyczne opracowano przy użyciu metod Kaplana–Meiera i regresji Coxa. Optymalny punktu odcięcia dla SUVmax dokonano analizą ROC (Receiver Operating Characteristic) i indeksem Youdena.

Pacjentki z niskim SUVmax ($< 8,4$) osiągnęły medianę PFS 30,7 miesiąca, 13 miesięcy w grupie z wysokim SUVmax ($\geq 8,4$), różnica istotna ($p = 0,038$). Dwuroczny PFS wyniósł 76,2% dla grupy z niskim SUVmax i 22,3% z wysokim

SUVmax. Mediana OS nie została osiągnięta w grupie niskiego SUVmax, w grupie wysokiego SUVmax wyniosła 39,5 miesiąca. Wysoki SUVmax, gorszy stan ogólny (ECOG 2) i choroba przerzutowa rozpoznana jako nawrót (w porównaniu do choroby przerzutowej de novo) w analizie wielowariantowej były niezależnymi czynnikami prognostycznymi krótszego PFS. SUVmax w badaniu FDG–PET przed rozpoczęciem leczenia może być istotnym prognostykiem PFS i wspierać personalizację terapii w zaawansowanym raku piersi. Wyniki te podkreślają znaczenie metabolicznych parametrów obrazowych w procesie decyzyjnym dotyczącym intensywności leczenia.

Publikacja 5. Marcin Kubeczko, Dorota Gabryś, Aleksandra Krzywón, Michał Jarzáb. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors combined with stereotactic ablative radiotherapy in oligometastatic HR–positive/HER2-negative breast cancer patients. *British Journal of Radiology* 2024; 97: 1627–1635, 2024. DOI: 10.1093/bjr/tqae138.

W praktyce klinicznej coraz częściej stosowana jest stereotaktyczna radioterapia ablacyjna (SABR), jako metoda leczenia miejscowego przerzutów, zwłaszcza u pacjentek z oligometastatycznym rakiem piersi. SABR umożliwia precyzyjne skierowanie wysokiej dawki promieni do ogniska nowotworowego, minimalizując ekspozycję sąsiednich zdrowych tkanek. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności łączenia SABR z inhibitorami CDK4/6 i wytycznych dotyczących odstępu czasowego pomiędzy podaniem inhibitorów CDK4/6, a SABR, dlatego dokonano oceny bezpieczeństwa i skuteczności połączenia SABR z inhibitorami CDK4/6 u pacjentek z zaawansowanym HR+/HER2– rakiem piersi, z uwzględnieniem podziału na grupy pacjentek z rozpoznaniem choroby oligometastatycznej (maksymalnie 5 zmian przerzutowych, OMD) i polimetastatycznej (większa ilość przerzutów, non–OMD).

W grupie 34 pacjentek RT poddano zmiany w kościach i w narządach miękkich. Najczęściej podawano 30 Gy lub 36 Gy w 3 frakcjach. 23 kursy SABR przeprowadzono jednocześnie z leczeniem inhibitorami CDK4/6, 21 kursów SABR podano przed rozpoczęciem terapii inhibitorami CDK4/6, z medianą odstępu 41 dni. W grupie poddanej SABR, dwuletni PFS osiągnął 63,6%, a trzyletni OS 88,9%, dwuletnia kontrola miejscowa 92,7%. Mediana OS i LC w grupie SABR nie zostały

osiągnięte. Istotne było występowanie choroby oligometastatycznej, dwuletni PFS pacjentek OMD wynosił 69,2%, dla non-OMD 57,4% ($p = 0.042$). Trzyletni OS w grupie OMD wynosił 90%, 86,2% w grupie non-OMD. Mediana PFS i OS w grupie non-OMD wynosiły odpowiednio 26 i 56 miesięcy, natomiast mediana PFS i OS w grupie OMD nie zostały osiągnięte, co świadczy o lepszym rokowaniu.

SABR przeprowadzono zgodnie z założeniami, bez nieplanowanych przerw, czy konieczności przedwczesnego zakończenia leczenia, dodanie SABR do terapii inhibitorami CDK4/6 jest bezpieczne i skuteczne, zwłaszcza u pacjentek z OMD. Pacjentki z lepszą odpowiedzią na terapię systemową i mniejszym obciążeniem chorobowym uzyskały największe korzyści z łączenia SABR z inhibitorami CDK4/6.

W literaturze dostępnych jest niewiele danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności łączenia SABR z inhibitorami CDK4/6. Przeprowadzone badanie obejmowało jednorodną populację leczoną systemowo w jednolity sposób. Pomimo retrospektywnego charakteru, badanie dostarczyło istotnych danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, co może przyczynić się do optymalizacji terapii wielomodalnych w zaawansowanym raku piersi, w tym bezpiecznego stosowania SABR.

Podsumowanie publikacji cyklu

Inhibitory CDK4/6 znacznie poprawiły rokowanie pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi typu HR+/HER2-. Jednocześnie rozwijająca się oporność na leczenie prowadzi do progresji choroby i niepomyślnego rokowania. Istnieje jednak grupa pacjentów, u których udaje się uzyskać wieloletnie przeżycia, a przydatnym narzędziem do stratyfikacji chorych o różnym rokowaniu może być ocena metaboliczna PET. Oprócz oceny morfologicznej, badanie dostarcza dodatkowe informacje w zakresie oceny metabolicznej. Parametry metaboliczne w HR+/HER2- raku piersi wydają się różnić w zakresie znaczenia od tych, jakie są istotne w innych podtypach raka piersi.

W randomizowanych badaniach klinicznych oceniano łączenie inhibitorów CDK4/6 z innymi lekami, nie dotyczyło to radioterapii, która może przynosić dodatkowe korzyści pacjentkom o gorszym rokowaniu (kontrola miejscowa) i tym z lepszym rokowaniem, w tym z chorobą oligometastatyczną, zapewniając potencjalnie długotrwały efekt leczenia. Dodanie radioterapii do leczenia inhibitorami CDK4/6 jest bezpieczne, nie zwiększa ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i nie powoduje konieczności redukcji dawki, czy przerwania leczenia. W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że dodanie inhibitorów CDK4/6 do terapii endokrynej nie pogarsza jakości życia, a w niektórych sytuacjach nawet ją poprawia.

Radioterapia może przynieść dodatkową korzyść, kiedy efekt inhibitorów CDK4/6 jest niewystarczający. Szczególne znaczenie może mieć radioterapia stereotaktyczna. Choć przedstawione badania mają charakter retrospektywny, ich wyniki są cenne w codziennej praktyce klinicznej, obejmując największą w onkologii grupę pacjentów. Stanowią one podstawę do projektowania prospektywnych badań w celu poprawy opieki nad tą populacją chorych. W dobie szybko zmieniających się standardów leczenia systemowego, nowych leków i ich kombinacji, interdyscyplinarna współpraca między onkologami klinicznymi, a radioterapeutami jest niezbędna.

Inne obszary działalności naukowej

Zainteresowania naukowe dr med. Marcina Kubeczko poza osiągnięciem naukowym, dotyczą następujących zagadnień:

1. Skojarzenie radioterapii z leczeniem systemowym

Połączenie leczenia systemowego – chemioterapii, immunoterapii, terapii celowanych molekularnie – i radioterapii, zarówno radykalnej, jak i paliatywnej, stosowanej w celu łagodzenia objawów, takich jak ból, czy krwawienia jest istotnym elementem zainteresowań naukowych habilitanta. Znalazło to odzwierciedlenie w 3 publikacjach w międzynarodowych czasopismach naukowych (Cancers, Journal of Clinical Medicine i Pharmaceuticals, we wszystkich, jako pierwszy autor) i 3 doniesieniach zjazdowych,

w tym 2 międzynarodowych, dotyczących łącznego stosowania inhibitorów CDK4/6 i radioterapii u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi.

2. Czynniki prognostyczne i predykcyjne w raku piersi – badania histopatologiczne i molekularne.

Badanie histopatologiczne odgrywa kluczową rolę w diagnostyce i klasyfikacji raka piersi, w tym w ocenie statusu HER2. Oprócz tradycyjnego podziału na podtypy HER2–dodatni i HER2–ujemny, coraz większe znaczenie zyskuje wyróżnienie podtypu HER2–low, który może mieć istotne implikacje terapeutyczne w kontekście nowych strategii leczenia. Dodatkowo, parametry takie jak indeks proliferacyjny Ki67 odgrywają ważną rolę nie tylko w ocenie biologii nowotworu we wczesnym stadium raka piersi, ale również jako potencjalne narzędzie pomocnicze w doborze nowych terapii w zaawansowanej postaci choroby. Te wskaźniki pozwalają na bardziej precyzyjne podejście do leczenia. Habilitant jako pierwszy autor opublikował artykuł w czasopiśmie *Oncology Letters* i przedstawił manuskrypt w czasopiśmie *Frontiers in Oncology* oraz doniesienie zjazdowe ESMO.

3. Czynniki prognostyczne i predykcyjne w raku piersi – obrazowanie z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej

Innym obszarem badań habilitanta jest wykorzystanie obrazowania z zastosowaniem PET, dotyczące zarówno roli PET w predykcji całkowitej odpowiedzi metabolicznej, ocenie wczesnej odpowiedzi metabolicznej po zastosowaniu intensyfikowanej chemioterapii u pacjentek z wczesnym potrójnie ujemnym rakiem piersi, a także zastosowania PET w precyzyjnej ocenie regionalnych węzłów chłonnych. Powyższe pozwala na poprawę skuteczności diagnostycznej i wsparcie podejmowania decyzji terapeutycznych, dostosowanych do indywidualnych potrzeb chorych. Habilitant prezentował doniesienia na wiodących międzynarodowych kongresach poświęconych leczeniu raka piersi (San Antonio Breast Cancer Symposium, ESMO Congress).

4. Wykorzystanie płynnej biopsji we wczesnym raku piersi

Badanie możliwości wykorzystania krążącego mikroRNA jako płynnej biopsji habilitant realizował w ramach grantu NCN MINIATURA. Badanie dotyczyło potencjalnego zastosowania mikroRNA we wczesnym raku piersi. Celem było ocena jego przydatności jako nieinwazyjnego biomarkera i narzędzia wspierającego monitorowanie odpowiedzi na leczenie. Wyniki badania zostały opublikowane w czasopiśmie *Advances in Clinical and Experimental Medicine*.

5. Diagnostyka i leczenie w podtypie HER2–dodatnim

Zainteresowania habilitanta w zakresie HER2–dodatniego raka piersi obejmują zastosowanie zaawansowanych technik obrazowania, takich jak 18F–FDG PET/TK oraz PET z wykorzystaniem [68Ga]–DOTA–ABY–025, a także wdrożenie nowoczesnych badań molekularnych, takich jak HER2Dx. Te innowacyjne podejścia służą pogłębieniu diagnostyki, optymalizacji monitorowania odpowiedzi na leczenie oraz personalizacji terapii w celu poprawy jej skuteczności i bezpieczeństwa.

6. Nowotwory hematologiczne

Habilitant po uzyskaniu stopnia doktora kontynuował badania dotyczące nowotworów hematologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem przewlekłej białaczki limfocytowej, która była głównym tematem rozprawy doktorskiej

7. Kardioonkologia

Istotnym zagadnieniem związanym z leczeniem systemowym raka piersi są powikłania kardi toksyczności, które wymagają interdyscyplinarnego podejścia. Współpraca z Śląskim Centrum Chorób Serca obejmuje wspólne prowadzenie terapii pacjentów i realizację zaawansowanych projektów badawczych. Jednym z nich jest badanie MAINSTREAM – randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo, którego celem jest ocena skuteczności

sakubitrylu/walsartanu w prewencji pierwotnej kardiotoxyczności związanej z systemowym leczeniem raka piersi (Główny Badacz: dr hab. Mateusz Tajstra, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu). Badanie ma na celu opracowania strategii ochrony serca u pacjentek poddawanych intensywnej terapii onkologicznej, łącząc nowoczesne podejście kardiologiczne z wyzwaniami terapii przeciwnowotworowej.

8. Badania prowadzone przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych

Przed uzyskaniem stopnia doktora zainteresowania naukowe habilitanta dotyczyły przewlekłej białaczki limfocytowej i powiązanych aspektów immunologicznych i terapeutycznych. Trzy publikacje, będące podstawą doktoratu, dotyczyły poziomu wybranych cytokin w surowicy pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Część prac badawczych odnosiła się również do codziennej praktyki klinicznej, w tym oceny skuteczności i bezpieczeństwa nowych terapii onkologicznych, takich jak ewerolimus w raku nerkowokomórkowym, diagnostyki i leczenia raka jajnika i piersi.

W ramach działalności w Studenckim Kole Naukowym Onkologicznym i w Studenckim Kole Naukowym Hematologii habilitant zajmował się kardiotoxycznością terapii trastuzumabem, transplantacją komórek macierzystych w chłoniakach T-komórkowych i nowotworami rzadkimi, takimi jak mięsaki dendrytyczne.

Działalność edukacyjna, dydaktyczna, organizacyjna i popularyzująca naukę

W ramach edukacji przed-dyplomowej habilitant prowadzi zajęcia z zakresu onkologii ze studentami VI roku kierunku lekarskiego Wydziału Nauk Medycznych w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego i dla studentów Wydziału Nauk Farmaceutycznych.

W zakresie edukacji podyplomowej prowadzi wykłady dla lekarzy specjalistów i lekarzy w trakcie specjalizacji oraz studentów Wydziału Nauk Farmaceutycznych, zajęcia dla lekarzy w trakcie specjalizacji z radioterapii onkologicznej, lekarzy specjalistów z zakresu onkologii klinicznej i radioterapii onkologicznej.

Jest wykładowcą na kursach CMKP przeznaczonych dla lekarzy w trakcie specjalizacji z radioterapii onkologicznej:

Kurs „Nowotwory OUN, nowotwory wieku dziecięcego, mięsaki, nowotwory skóry i czerniak”; wykłady: „Mięsaki tkanek miękkich”; „Mięsaki tkanek miękkich – radioterapia”; „Mięsaki tkanek miękkich – chemioterapia”.

Kurs „Nowotwory żeńskich narządów płciowych i piersi”; wykłady: „Leczenie systemowe raka piersi”; „Nowe terapie w leczeniu raka piersi”.

Kurs „Wprowadzenie do specjalizacji w dziedzinie radioterapii onkologicznej. Podstawy fizyki medycznej promieniowania. Podstawy diagnostyki obrazowej i nuklearnej”, wykład: „Podstawy dobrej praktyki lekarskiej (GCP, EBM)”.

Habilitant prowadził wykłady dla specjalizujących się w dziedzinie farmacja kliniczna. Kurs „Czynniki patologiczne wpływające na losy leków w organizmie i farmakoterapię”; wykład „Optymalizacja farmakoterapii wybranych chorób nowotworowych (diagnostyka, patofizjologia, standardy terapeutyczne)”.

W ramach edukacji skierowanej do personelu pielęgniarskiego przedstawił wykład „Powikłania leczenia onkologicznego i hematologicznego” podczas konferencji Akademii Pielęgniarstwa Onkologicznego, która stanowi istotną platformę wymiany wiedzy i doświadczeń w zakresie opieki nad pacjentami onkologicznymi.

W ramach „Różowego Października” prowadził wykład dla Pacjentów „Wybrane Aspekty Dotyczące Raka Piersi ze Szczególnym Uwzględnieniem Skryningu”. Współpracuje także z miesięcznikiem Apostolstwo Chorych.

W 2022 r. był promotorem pomocniczym rozprawy doktorskiej mgr Iwony Makles-Kacy: „Ocena skuteczności wczesnej rehabilitacji pooperacyjnej obejmującej ćwiczenia sensomotoryczne u kobiet leczonych z powodu raka piersi”.

Dr med. Marcin Kubeczko pełni funkcje Recenzenta w międzynarodowych czasopismach naukowych.

Przygotował, jako współautor, zalecenia dotyczące leczenia chorych z rakiem piersi: Jarzab M, Polakiewicz-Gilowska A, Kubeczko M. Wytyczne/zalecenia: Leczenie neoadiuwantowe i uzupełniające chorych na potrójnie ujemnego raka piersi. Pol J Pathol 2021; 72 Suppl. (1): 53–58. DOI: 10.5114/pjp.2021.124788

Dr med. Marcin Kubeczko wygłosił liczne referaty podczas konferencji krajowych i międzynarodowych. Habilitant otrzymał liczne nagrody i wyróżnienia za działalność naukową i pracę na rzecz pacjentów.

Dr med. Marcin Kubeczko odbył liczne staże naukowe w Europie i w Stanach Zjednoczonych, których efektem są publikacje w renomowanych czasopismach międzynarodowych. Habilitant jest członkiem licznych krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych.

Osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i organizacyjne dr med. Marcina Kubeczko spełniają całkowicie wymogi ustawowe określone w art. 16 ustawy z dnia 14 marca z 2003 r. o stopniach naukowych i tytule oraz stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r, Nr 595, z późniejszymi zmianami). W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego z wnioskiem o dopuszczenie Pana dr n. med. Marcina Kubeczko do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Z wyrazami szacunku,

Prof. Wojciech Leppert

732430
Dr n. med. Wojciech Leppert
onkolog - radioterapeuta
Specjalista onkologii klinicznej
Specjalista medycyny paliatywnej
Polska 65, Przykaze 1-200
tel. 602 922 296