

prof. dr hab. med. Roman Makarewicz

Katedra Onkologii i Brachyterapii

Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy

Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Wydział Lekarski
Katedra Onkologii i Brachyterapii
ul. dr I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz
tel./fax 52 374 33 20, 52 374 34 32

**Recenzja dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego w postępowaniu o nadanie
tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie
nauki medyczne dr n. med. Marcina Kubeczko**

Dr n. med. Marcin Kubeczko jest absolwentem kierunku Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, który ukończył w 2011 roku. W 2012 roku zdał Lekarski Egzamin Państwowy z 3 wynikiem w kraju i najlepszym wynikiem w województwie śląskim. W latach 2012-2017 odbył studia doktoranckie w swojej uczelni macierzyńskiej zakończone dysertacją doktorską pod tytułem: „Obniżenie stężeń interleukin 1beta, 5 i 9 oraz eotoksyny podczas suplementacji witaminy D u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową”. Po odbyciu stażu podyplomowego został zatrudniony w III Klinice Radioterapii i Chemioterapii Narodowego Instytutu Onkologii, Oddziale w Gliwicach. W latach 2013-2018 przeszedł szkolenie specjalizacyjne z onkologii klinicznej w trybie rezydenckim w Klinice Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej (obecnie III Klinika Radioterapii i Chemioterapii) Centrum Onkologii Oddział w Gliwicach, a następnie w latach 2019-2024 w tej samej Klinice szkolenie specjalizacyjne z radioterapii onkologicznej. Obecnie, od 2019 roku pracuje jako asystent naukowo-badawczy w Centrum Diagnostyki i Leczenia Chorób Piersi tegoż Instytutu.

W trakcie pracy zawodowej odbył również szkolenia zagraniczne w USA, Hiszpanii i Portugalii. Ukoronowaniem doświadczenia zagranicznego dr med. Marcina Kubeczko był roczny staż (2023/2024) w Harvard Medical School gdzie realizował w ramach Clinical Scholars Research Training projekt badawczy „FDG-PET/CT as a Predictor of Response to First – Line Cyclin-dependent Kinase 4/6 Inhibitors In Patients with Metastatic ER-positive Her-2 negative Breast Cancer”. Projekt ten został uznany przez komisję oceniającą za najlepszy, co zaowocowało zakończeniem szkolenia z wyróżnieniem (I miejsce).

Ocena osiągnięcia naukowego przedstawionego w postaci monotematycznego cyklu publikacji

Przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe będące podstawą wniosku habilitacyjnego jest powiązane tematycznie cyklem 5 oryginalnych publikacji naukowych o wysokim, łącznym wskaźniku IF 19,5 i wartości punktów MNiSW – 550 o wspólnym tytule „**Rola leczenia skojarzonego i czynników rokowniczych w terapii zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem inhibitorów cyklino zależnych kinaz 4/6**”.

Publikacje składające się na cykl stanowiący osiągnięcie naukowe:

1. Marcin Kubeczko, Anna Polakiewicz-Gilowska, Katarzyna Świdarska, Aleksandra Leśniak, Marta Mianowska-Malec, Barbarba 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***, vol 14, 2024, DOI: 10.3389/fonc.2024.1408664

IF=3.5 MNiSW=100

2. Marcin Kubeczko, Michał Jarząb, 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***, vol 187, 109839, 2023, DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109839

IF=4.9 MNiSW=140

3. Marcin Kubeczko, Dorota Gabryś, Justyna Rembak-Szynkiewicz, 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***, vol 202, 110639, 2024, DOI: 10.1016/j.radonc.2024.110639

IF=4.9 MNiSW=140

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***, vol 14, 2024, DOI: 10.3389/fonc.2024.1454844

IF=3.5 MNiSW=100

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*, vol 97, 1162, 1627–1635, 2024, DOI: 10.1093/bjr/tqae138

IF=2.7 MNiSW=70.

We wszystkich pięciu publikacjach Habilitant jest pierwszym autorem. Jego udział w powstawaniu tych prac nie budzi zastrzeżeń i polegał na opracowaniu koncepcji badań, przeglądzie piśmiennictwa, opracowaniu materiału i metod, zebraniu i analizie wyników. Wszystkie prace zostały opublikowane w piśmiennictwie zagranicznym w periodykach o wysokim współczynniku oddziaływania.

Dzięki postępowi w medycynie w krajach wysoko rozwiniętych, pomimo rosnącej zachorowalności kobiety chorujące na raka piersi mogą żyć znacznie dłużej, wolne od choroby, a duża część z nich może zostać trwale wyleczona. Dzieje się tak m. in. dlatego, że dziś lepiej znany biologię tego nowotworu. Wiemy, że nowotwory piersi różnią się wieloma cechami biologicznymi i przebiegiem klinicznym, rokowaniem oraz podatnością na leczenie. W ciągu ostatnich lat nastąpił gwałtowny rozwój wiedzy na temat podtypów molekularnych i heterogenności choroby dzięki czemu zostały opracowane terapie celowane „szyte na miarę” pozwalające na uzyskanie lepszych wyników terapii, przy jednoczesnym uniknięciu zbędnego leczenia, które nie pozwala na uzyskanie odpowiedniego efektu.

Rak piersi z obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych HER2 ujemny to najczęstszy podtyp, który występuje u ponad 50% pacjentek. Pojawienie się nowej klasy leków, inhibitorów CDK4/6 stanowi długo oczekiwany przełom w leczeniu tej postaci nowotworu. Obecnie wskazaniem do ich stosowania jest zaawansowany rak piersi z przerzutami, który wskazuje ekspresję receptorów estrogenowych i u których nie stwierdza się nadmiernej ekspresji receptora HER 2. Częściki z tej grupy hamują cykl i podział komórki nowotworowej. Podczas gdy klasyczna hormonoterapia hamuje oddziaływanie estrogenów na komórkę nowotworową. Pojawia się zatem synergizm oddziaływania tych dwóch grup lekowych. Takie skojarzone leczenie jest blisko o połowę skuteczniejsze w porównaniu z leczeniem jedynie lekami hormonalnymi bez wzrostu nadmiernej toksyczności. Terapie celowane dają dobre efekty u pacjentek u których występują specyficzne czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie. Stąd wciąż poszukuje się czynników predykcyjnych i prognostycznych, które pomogłyby zoptymalizować postępowanie terapeutyczne. Dlatego

też uważam, że podjęte przez dr med. Marcina Kubeczko badania są zasadne i ważne z klinicznego punktu widzenia.

W pierwszej pracy, **„Tailoring advanced breast cancer treatment after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors progression – real world data analysis”** opublikowanej w *Frontiers of Oncology* w 2024, Habilitant ze współpracownikami poddaje analizie 512 chorych leczonych w latach 2018-2024 w tym 200, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia inhibitorami CDK 4/6. Praca o charakterze retrospektywnym ma charakter wielowątkowy dość trudny do interpretacji pomimo, że jest oparta na dużym materiale klinicznym. Ciekawą obserwacją jest niewątpliwie wskazanie na znaczenie terapii personalizowanej po wystąpieniu progresji po terapii inhibitorami CDK 4/6. U 19 pacjentek, u których taka terapia uwzględniająca mutacje somatyczne i germinalne została zastosowana uzyskano statystycznie znamienne dłuższy PFS odpowiednio 13,5 m-ca vs 4,9 m-ca. Autorzy zwracają również uwagę na konieczność intensyfikacji terapii poprzez połączenie leczenia systemowego z radioterapią.

W drugiej publikacji **„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”** przesłanką do powstania tej analizy była obserwacja zwiększonej toksyczności hematologicznej po stosowaniu inhibitorów CDK 4/6 i odpowiedź na pytanie czy dodatkowo stosowana radioterapia nie przyczynia się do jej zwiększenia, szczególnie toksyczności hematologicznej w stopniu ciężkim. Habilitant przeprowadził metaanalizę w oparciu o bazy danych i łącznie zidentyfikował 15 badań spełniających kryteria włączenia w tym badanie własne. W pracy nie stwierdzono negatywnego wpływu radioterapii na ryzyko toksyczności hematologicznej.

Kolejna publikacja **„Efficacy of radiotherapy for bone metastasis in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors”** opublikowana w 2024 roku w *Radiotherapy and Oncology* dotyczy skuteczności połączenia radioterapii z inhibitorami CDK 4/6 w leczeniu paliatywnym pacjentek z przerzutami do kości. W pracy nie wykazano statystycznie istotnej poprawy w zakresie PFS i OS u pacjentek napromienianych w porównaniu do pacjentek nienapromienianych. Niemniej zaznaczył się trend w poprawie mediany przeżycia 31 m-cy vs 26 m-cy przy braku wzrostu toksyczności i efektywnej kontroli bólu. Badanie to przekreśla też pogląd prezentowany w wielu badaniach rejestracyjnych dla inhibitorów CDK 4/6, w których wykluczano lub ograniczano stosowanie radioterapii.

W czwartej pracy „*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*”, w badaniu dokonano oceny przydatności tego badania u pacjentek kwalifikowanej do II linii leczenia inhibitorami. Wykazano m. in., że niski SUV zmian $< 8,4$ pozwala na uzyskanie u chorych mediany PFS 30,7 m-ca w porównaniu do wysokiego $> 8,4$, gdzie mediana wynosiła 13 m-cy. W analizie wieloczynnikowej wysoki SUV, gorszy stan ogólny oraz choroba przerzutowa zdiagnozowana jako nawrót były niezależnymi czynnikami prognostycznymi gorszego rokowania chorych. Badania w tym zakresie są kontynuowane przez głównego autora, a praca oceniająca wartość badania FDG/PET-CT dotycząca pacjentów leczonych w pierwszej linii terapii inhibitorami CDK 4/6 jest w trakcie recenzji w czasopiśmie Breast Cancer Research.

Ostatnia z prezentowanych w cyklu publikacji nosząca tytuł „*Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors combined with stereotactic ablative radiotherapy in oligometastatic HR-positive/HER2-negative breast cancer patients*” omawia połączenie radioterapii stereotaktycznej z inhibitorami CDK 4/5 w leczeniu choroby oligometastatycznej (do 5 ognisk przerzutowych) oraz polimetastatycznej raka piersi. Badanie wskazuje, że takie połączenie szczególnie w przypadku choroby oligometastatycznej jest celowe i bezpieczne.

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze

Analiza bibliometryczna dorobku Habilitanta:

Dorobek Habilitanta obejmuje łącznie 24 artykułów naukowych, w tym 9 prac przed uzyskaniem stopnia doktora i 15 po jego uzyskaniu. Łączny IF wynosi 49,11 pkt. natomiast punktacja MNiSW 1380 pkt. Liczba cytowań to 140, a indeks Hirscha 5 (bez autocytowań 4).

Poza omawianym wyżej cyklem 5 prac stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, dr med. Marcin Kubeczko jest autorem lub współautorem szeregu innych publikacji, których tematykę można podzielić na szereg spójnych kierunków badawczych.

1. Leczenie skojarzone obejmujące połączenie radioterapii z terapią systemową w raku piersi – 5 publikacji
2. Czynniki prognostyczne i predykcyjne w raku piersi – 6 publikacji
3. Diagnostyka i leczenie raka piersi – 2 publikacje

Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

Habilitant miał możliwość realizacji bardzo interesującego projektu badawczego oceniającego rolę badania FDG/PET-CT w kwalifikacji do leczenia systemowego zaawansowanego raka piersi w ramach Harvard Medical School Scholars Research Training. Jednoroczny staż zakończony wyróżnieniem za najlepszy projekt, zaowocował dwoma pracami, z których jedna znalazła się w cyklu prac stanowiących osiągnięcie Habilitanta, a druga jest w trakcie recenzji w prestiżowym czasopiśmie naukowym. Podobnie krótkoterminowy staż, odbyty w 2022 roku w Memorial Sloan Kettering Cancer Center pozwolił Habilitantowi na nawiązanie cennych kontaktów naukowych i realizację ciekawych projektów będących częścią jego osiągnięcia naukowego w ubieganiu się o stopień doktora habilitowanego.

W trakcie pobytu w Champalimaud Clinical Centre w Lizbonie Habilitant brał udział we współpracy z dr Fatimą Cardoso i tamtejszym zespołem specjalistów w opracowaniu projektu „Wielodyscyplinarne leczenie raka piersi ze szczególnym uwzględnieniem leczenia ukierunkowanego molekularnie”. Obecnie praca, która jest wynikiem tego projektu oczekuje na recenzję.

Członkostwo w międzynarodowych i krajowych towarzystwach naukowych

Habilitant jest członkiem organizacji naukowych, w tym krajowych:

- **PTOK** (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) – od 2013
- **PTO** (Polskie Towarzystwo Onkologii) – od 2022
- **PTRO** (Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej) – od 2024

oraz międzynarodowych:

- **ASCO** (American Society of Clinical Oncology) – od 2021
- **ASTRO** (American Society for Radiation Oncology) – od 2021
- **ESMO** (European Society for Medical Oncology) – od 2017
- **ESTRO** (European Society of Radiotherapy and Oncology) – od 2021
- **ESO** (European School of Oncology) – od 2010
- **EORTC** (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) – od 2024

- **AACR** (American Association of Cancer Research) – od 2024
- **Harvard Medical School** Postgraduate Medical Education Alumni – od 2024
- **Harvard Alumni Association** – od 2024

Pozostała aktywność naukowa

Granty naukowe

Dr med. Marcin Kubeczko jest kierownikiem oraz członkiem zespołu badawczego w nw. projektach:

- „Ocena heterogenności statusu HER2 u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z wykorzystaniem oceny ekspresji w obrębie guza pierwotnego i zmian przerzutowych oraz obrazowania PET/TK całego ciała [68Ga]-DOTA-ABY-025 – badanie pilotażowe”. Minigrant wewnętrzny NIO PIB (nr SN/MGW2/2024, kwota 48 000 zł, przyznano 03.01.2024).
- „Przedoperacyjna immunoterapia pembrolizumabem w skojarzeniu z boostem radioterapii stereotaktycznej CyberKnife w leczeniu HER2-ujemnego raka piersi opornego na klasyczną chemioterapię (BREASTBOOSTER)”. Niekomercyjne badanie kliniczne (numer wniosku 2021/ABM/03/00032;
- MAINSTREAM - Sakubitryl/Walsartan w prewencji pierwotnej kardiotoxyczności systemowego leczenia chorych na raka piersi. Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo. Niekomercyjne badanie kliniczne (grant nr 2021/ABM/03/00008-00, kierownik projektu dr hab. n med. Mateusz Tajstra; kwota finansowania 9 999 180,20 zł; przyznano 11.04.2022; wnioskodawca/lider konsorcjum: Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu; wśród konsorcjantów Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy).
- „Cyclin dEpendent kinase in tRiple nEGatIve brEast canceR – a “window of opportunity” study (CAREGIVER)” - [nr 2020/ABM/01/00008]
- „Spersonalizowana diagnostyka śródbłonna naczyniowego u pacjentów onkologicznych; w kierunku nowoczesnej waskulo-onkologii [ADEVASCO (Aptamer-Based Diagnosis of Endothelium in Vasculo-Oncology)], Jagiellonian Centre for Experimental Therapeutics (JCET)” (Lider Zespołu prof. dr hab. Stefan Chłopicki, kwota finansowania 78 578 024,95 zł).

- „Ocena czynników technicznych i klinicznych wpływających na stężenia krążących mikroRNA w biopsji płynnej materiału archiwalnego u chorych poddawanych chemioterapii przedoperacyjnej raka piersi”. Grant Narodowego Centrum Nauki – MINIATURA 5 (nr 2021/05/X/NZ5/00971, kwota finansowania 49 779 zł, przyznano 30.11.2021).

- „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego (MILESTONE)” (Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, umowa STRATEGMED2/267398/4/NCBR/2015).

Habilitant brał także udział w 21 badaniach klinicznych, w których pełnił rolę współbadacza.

Działalność dydaktyczna

Dr med. Marcin Kubeczko prowadzi zajęcia ze studentami VI roku kierunku lekarskiego ŚUM. Jest wykładowcą CMKP na kursach przeznaczonych dla lekarzy w trakcie specjalizacji z radioterapii onkologicznej. Aktywnie uczestniczy w działaniach edukacyjnych skierowanych do pielęgniarek, farmaceutów oraz organizacji pacjenckich.

Podsumowanie

Całokształt dorobku naukowego, organizacyjnego, dydaktycznego oraz cyklu prac stanowiących blok tematyczny **„Rola leczenia skojarzonego i czynników rokowniczych w terapii zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem inhibitorów cyklino zależnych kinaz 4/6”** oceniam jednoznacznie wysoko. Jest to wartościowy dorobek naukowy.

Po przeanalizowaniu dokumentacji uważam, że zarówno osiągnięcia naukowe, jak i dorobek naukowy dr med. Marcina Kubeczko spełniają warunki konieczne do uzyskania stopnia doktora habilitowanego określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”.

W związku z powyższym zwracam się do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie dr med. Marcina Miszczyka do dalszych etapów postępowania prowadzących do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. med. Roman Makarczyk
specjalista onkolog-radioterapeuta
8155974

21.05.2025