



Warszawa, 4.09.2023 r.

RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki
medyczne, lekarza Piotra Skalija

pt. „Ocena przydatności oznaczenia stężenia rozpuszczalnych form cząstek CD28, CD80 i CD86 jako
czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie anty-CTLA-4 u chorych na zaawansowanego
czerniaka”.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska stanowi obszerne studium laboratoryjne i
kliniczne, i dotyczy niezmiernie istotnego zagadnienia jakim jest poszukiwanie markerów
predykcyjnych odpowiedzi na immunoterapię anty-CTLA-4 u chorych na zaawansowanego
czerniaka skóry, co miałyby mieć znaczenie dla bardziej precyzyjnego określenia korzyści dla
chorych z zastosowania leków anty-CTLA-4.

Rozprawa liczy 113 stron, zawiera 12 rycin i 36 tabel oraz 126 pozycji piśmiennictwa
i została przedstawiona w formie rzetelnie przygotowanej i napisanej monografii, pod
kierownictwem wybitnego onkologa Prof. dr hab. n. med. Marka Wojtukiewicza.

Dysertacja lekarza Piotra Skalija ma typowy układ, w którym wyróżniono: wykaz
użytych skrótów, wstęp, cele pracy, metodykę pracy (materiał i metody), wyniki, dyskusję,
wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim,
spis tabel i spis rycin. Układ rozprawy odpowiada zasadom przyjętym dla pracy doktorskiej i
pozostaje w zgodzie z Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19
stycznia 2018 r. w *sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w
przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie
tytułu profesora* (rozdział 1, § 6 ust.3).

W rozdziale Wstęp Doktorant przedstawia charakterystykę epidemiologiczną i
biologię czerniaka skóry, omawia objawy i zasady rozpoznawania tego nowotworu
złośliwego, a także sposoby jego leczenia. Recenzent nie ma szczegółowych uwag do
Wstępu, gdyż lekarz Piotr Skalij wykazał się doskonałą znajomością tematu. Na podkreślenie
zasługuje fakt, że objętość Wstępu nie przekracza $\frac{1}{3}$ objętości dysertacji, co świadczy o
umiejętności Doktoranta do syntetycznego przedstawienia aktualnej wiedzy medycznej,



ZAKŁAD PROPEDEUTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF ONCOLOGY PROPAEDEUTICS
WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



odnoszącej się ściśle do tematu pracy doktorskiej. Lekarz Piotr Skaliński sformułował następujące cele dysertacji, cytując:

1. Ocena stężeń rozpuszczalnych form CD28, CD80 i CD86 w surowicy krwi przed rozpoczęciem leczenia anty-CTLA-4.
2. Ocena czasu przeżycia całkowitego chorych na zaawansowanego czerniaka poddanych terapii ipilimumabem.
3. Określenie korelacji pomiędzy wiekiem zachorowania, stanem sprawności wg ECOG, płcią, lokalizacją zmiany pierwotnej oraz liczbą linii stosowanej uprzednio chemioterapii a czasem przeżycia całkowitego o celem określenia wartości predykcyjnej powyższych parametrów.
4. Potwierdzenie utrzymywania się długotrwałej odpowiedzi po 3 latach obserwacji.
5. Ocena korelacji pomiędzy wyjściowym stężeniem rozpuszczalnych form głównych składników kostymulujących rodziny CD28, tj. sCD28, sCD80 i sCD86 a czasem przeżycia całkowitego u chorych na zaawansowane czerniaki poddanych leczeniu ipilimumabem celem określenia wartości predykcyjnej tych parametrów.

Rozdział Materiał i Metody został opisany w sposób poprawny.

Niska liczbowa pula pacjentów (37) z zaawansowanym czerniakiem skóry (IV stadium – przerzutowe) wynikała ze sposobu gromadzenia chorych spełniających kryteria włączenia do programu rozszerzonego dostępu do leczenia za pomocą przeciwciała monoklonalnego anty-CTLA-4 (preparat ipilimumab), w okresie kiedy w Polsce tego typu terapia nie była refundowana.

W badaniu tym uczestniczyli, oprócz chorych z Białostockiego Centrum Onkologii, również pacjenci z trzech innych ośrodków onkologicznych, jednakże koordynatorem całego projektu badawczego była Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, na który uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Doktorant zaznacza w rozprawie, że wszyscy chorzy wyrazili świadomą zgodę na udział w tym projekcie. Recenzent uważa, że w dysertacji należało zamieścić kopie zgody komisji bioetycznej i świadomej zgody, w formie załączników.

Adres: ul. Erazma Ciołka 27, 01-445 Warszawa
tel.: 225720702
e-mail: nzx@wum.edu.pl
<http://propedeutykaonkologiczna.wum.edu.pl/>



ZAKŁAD PROPEDEUTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF ONCOLOGY PROPAEDEUTICS
WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



Populacja pacjentów z przerzutowym czerniakiem progresującym po wcześniejszym leczeniu systemowym, biorących udział w badaniu, była w stosunkowo jednorodna, a 2/3 chorych otrzymało zaplanowane leczenie ipilimumabem. Pacjenci zostali poddani długotrwałej obserwacji – 5 lat od ostatniego podania leku – co tym bardziej uwiarygodnia otrzymane wyniki. Krew obwodową pobierano w sposób prospektywnie zaplanowany, przed podaniem ipilimumabu, a preparatykę i technikę oznaczenia rozpuszczalnych antygenów CD28, CD80 i CD86 przeprowadzono zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej i wytycznymi producenta.

Wyniki pracy zostały przedstawione w tabelach i rycinach, czytelnych, dobrze opisanych i skomentowanych przez Doktoranta. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą metody Kaplana-Meiera, użyto również testu log-rank oraz modeli jednoparametrowych proporcjonalnych hazardów Coxa. Przyjęto standardowy poziom istotności $p < 0,05$. Recenzent ma świadomość, że Doktorant nie przeprowadził analizy wieloczynnikowej z uwagi na zbyt niską liczebnie populację badanych chorych. Dlatego Recenzent nie ma uwag do rodzaju wybranych przez Doktoranta testów statystycznych ani do sposobu przeprowadzenia analizy statystycznej.

Na podstawie otrzymanych wyników badań, lekarz Piotr Skaliński sformułował 3 wnioski, cytując:

1. Istotna statystycznie zależność pomiędzy: stanem sprawności chorych, płcią chorych, ilością linii leczenia przed zastosowaniem immunoterapii, wyjściowym stężeniem sCD86 w surowicy krwi chorych na zaawansowanego czerniaka ocenionych przed rozpoczęciem immunoterapii a czasem przeżycia całkowitego chorych, może świadczyć o predykcyjnej roli powyższych parametrów w odniesieniu do terapii ipilimumabem chorych na zaawansowanego czerniaka.
2. Brak istotnych statystycznie korelacji pomiędzy wiekiem zachorowania, umiejscowieniem pierwotnym choroby, stężeniem sCD80 i sCD28 w surowicy krwi chorych na zaawansowanego czerniaka ocenionych przed włączeniem do terapii anti-CTLA-4 a czasem całkowitego przeżycia wskazuje, że powyższe parametry nie wykazują wartości predykcyjnej w tej sytuacji klinicznej.



ZAKŁAD PROPEDEUTYKI ONKOLOGICZNEJ
DEPARTMENT OF ONCOLOGY PROPÆDEUTICS
WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



3. Potwierdzono utrzymujące się długotrwałe przeżycia chorych na zaawansowanego czerniaka leczonych ipilimumabem.

Wnioski owe odpowiadają celom pracy.

Odnosnie wartości naukowej rozprawy, pragnę podkreślić, że nie mam zastrzeżeń ani do strony metodycznej ani do interpretacji wyników, ani do sposobu prowadzenia dyskusji, która została napisana poprawnie. Autor w dyskusji sposób kompetentny podsumował wyniki swoich badań i skonfrontował je z obserwacjami innych autorów, wykazując świetną specjalistyczną orientację w skomplikowanym temacie. Nie mam też zastrzeżeń do doboru piśmiennictwa ani do sposobu jego wykorzystania w rozprawie doktorskiej. Nieliczne błędy literowe nie umniejszają wartości dysertacji.

Podsumowując moją recenzję uznaję, że nie mam istotnych uwag krytycznych do rozprawy doktorskiej lekarza Piotra Skalija.

Pewien niedosyt budzi niska liczebnie grupa badawcza, co uniemożliwiło Doktorantowi wykonanie analizy statystycznej wieloczynnikowej, która potwierdziła by znaczenie predykcyjne wyjściowego oznaczenia rozpuszczalnego receptora CD86 dla terapii z użyciem ipilimumabu. Przyjmuję wytłumaczenia Doktoranta, zawarte w dyskusji o chęci prowadzenia dalszych badań nad cząsteczkami ko-stymulującymi limfocytów T i dokładniejszego określenia ich roli predykcyjnej w immunoterapii.

Przedstawiona mi do recenzji praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne. Przedstawiam więc Wysokiemu Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wnioski o przyjęcie tej dysertacji i dopuszczenie lekarza Piotra Skalija do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała