



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

dr hab. n. med. Andrzej Jaworek, prof. UJ

Kraków 14.04.2026

Katedra Dermatologii UJ CM w Krakowie

ul. Botaniczna 3, 31-501 Kraków

andrzej.jaworek@uj.edu.pl

Recenzja pracy Doktorskiej,

Pani lek med. Aleksandry KULBAT

pt. **„Czerniak skóry i wybrane niemelanocytarne nowotwory skóry u pacjentów po przeszczepieniu wybranych narządów litych”**

praca wykonana na Uniwersytecie Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie,

Promotor:

Pan Prof. dr hab. n. med. Wojciech M. Wysocki

Promotor pomocniczy Pan dr n med. Tomasz Wojewoda

Począwszy od lat 50 tych ubiegłego wieku realizowany jest szeroko zaplanowany program przeszczepiania narządów litych na Świecie. Przełomowe zabiegi operacyjne wykonane przez Josepha Edwarda Murray (przeszczep nerki; 1954 r.), Thomasa Earla Starzla (przeszczep wątroby, 1963 r.) oraz Christiaana Barnarda (przeszczep serca, 1967 r.) na zawsze zmieniły chirurgię i transplantologię. Należy podkreślić, że rozwój chirurgii



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

transplantologicznej w Polsce rozwijał się równolegle a zabiegi wykonywane przez Prof. Tadeusza Orłowskiego (przeszczep nerki, 1966 r.), Prof. Jana Molla i Zbigniew Religę (przeszczep serca, odpowiednio 1969 i 1985) oraz Prof. Marka Krawczyka (przeszczep wątroby, 1990 r.) zrewolucjonizowały na zawsze podejście do tej dziedziny medycyny. Równolegle burzliwie rozwijająca się farmakoterapia transplantologiczna (1959-1960 azatiopryna, lata 60-te ubiegłego wieku prednizon i metyloprednizolon, 1983 cyklosporyna A, 1994–1995 takrolimus; najczęściej obecnie stosowany lek w transplantologii, 1995 mykofenolan mofetylu, 1998 basiliksymab, 2000 sirolimus, 2004 ewerolimus) wniosła nowe wyzwania do medycyny współczesnej.

Z punktu widzenia onkologii dermatologicznej już azatiopryna zwiększała ryzyko powstawania nowotworów skóry (stymulacja nadwrażliwości skóry na promieniowanie UV, zwiększone uszkodzenie DNA w keratynocytach i melanocytach, co sprzyja proonkogennym mutacjom), ale to cyklosporyna A oraz takrolimus okazały się być największym wyzwaniem. Leki te dzięki silnie hamującemu wpływowi na limfocyty T zmniejszają nadzór immunologiczny i mogą sprzyjać proliferacji komórek nowotworowych i angiogenezie nowotworowej. Klasyczne prace zespołu Israela Penna (*De novo malignant tumors in organ transplant recipients*; 1971), a zwłaszcza Hartevelta i wsp. (*Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands*; 1990) udowodniły znaczenie wzmożonego nadzoru dermatologicznego w grupie pacjentów po transplantacjach.

W oparciu o pracę dermatologów francuskich z zespołu Sylvie Euvrard z 2003 roku opublikowaną w *New England Journal of Medicine* sformułowano obecnie powszechnie uznane wnioski: *nowotwory skóry, które są najczęstszymi guzami występującymi po*



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

przeszczepieniu narządów litych, powodują znaczną chorobowość i mogą mieć przebieg zagrażający życiu. Oprócz ukierunkowanego leczenia takie nowotwory mogą wymagać także zmniejszenia (stopniowego ograniczenia) leczenia immunosupresyjnego. Rak kolczystokomórkowy skóry stanowi większość nowotworów skóry u biorców przeszczepów i jest związany głównie z ekspozycją na promieniowanie słoneczne. Zapobieganie tym nowotworom rozpoczyna się od odpowiedniej edukacji pacjentów dotyczącej znaczenia ścisłej ochrony przed słońcem. Wszyscy pacjenci powinni unikać bezpośredniej ekspozycji na słońce, stosować odpowiednią odzież podczas aktywności na świeżym powietrzu (np. kapelusz z szerokim rondem, długie rękawy i długie spodnie) oraz używać kremów z filtrem przeciwsłonecznym o wysokim współczynniku ochrony.

Tematyka związana z wpływem leków immunosupresyjnych na epidemiologię nowotworów skóry u biorców narządów litych w Polsce jest rzadkim tematem doniesień naukowych. Dlatego wybór tematu rozprawy doktorskiej, inspirowany zapewne przez Promotora – Pana Profesora Wojciecha Wysockiego – Autorytet w dziedzinie chirurgii onkologicznej, Pani lek med. Aleksandry Kubat dotyczący nowotworów skóry w populacji polskich pacjentów po przeszczepach należy przyjąć z uznaniem i podkreślić, że tego typu studia są pionierskimi w Polsce pracami badawczymi.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska Pani lek med. Aleksandry Kubat pt. „Czerniak skóry i wybrane niemelanocytarne nowotwory skóry u pacjentów po przeszczepieniu wybranych narządów litych” stanowi tematyczny cykl czterech publikacji zbiorowych opublikowanych w latach 2023-2025. Pani lek. med. Aleksandra Kubat jest pierwszym lub



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM

korespondencyjnym autorem każdej z publikacji cyklu. Na cykl prac składają się trzy prace oryginalne oraz jeden opis przypadku klinicznego opublikowane w czasopismach Current Oncology (IF=2.8 pkt./obecny; 2025: 3.4 pkt./; punkty MNiSW=70 pkt.), Advances Clinical Experimental Medicine (IF= 1.9, MNiSW=70 pkt.) oraz Nowotwory (punkty MNiSW=100 pkt.).

Zatem wszystkie artykuły cyklu ukazały się w anglojęzycznych, recenzowanych, uznanych czasopismach naukowych. Wszystkie wymienione czasopisma znajdują się w wykazie czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego z 2024 roku. Sumaryczny współczynnik wpływu cyklu prac stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej wynosi 4.7 pkt. (w zasadzie 5.6 pkt.), natomiast liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynosi 340 pkt.

Forma rozprawy stanowiącej osiągnięcie doktorskie Pani lek med. Aleksandry Kubat jest wartościowym dziełem, z założenia prezentującym informacje naukowe, które podlegały wnikliwej weryfikacji recenzentów i otrzymały pozytywne opinie przy przyjęciu do druku wszystkich czterech prac cyklu.

Doktorantka dołączyła do pracy doktorskiej pełne teksty wszystkich czterech prac cyklu (strony 10-37).

Rozprawa liczy 59 stron i ma układ typowy dla dysertacji doktorskich opartych na monochromatycznym cyklu publikacji. Doktorantka przedstawiła wykaz skrótów użytych w tekście (strona 59) co pozytywnie wpływa na łatwość czytania dalszych części pracy.

Kolejnym elementem rozprawy jest Omówienie Rozprawy Doktorskiej podzielone na Wstęp (3 strony), przedstawienie Celu badań z rozróżnieniem na cel główny i cele szczegółowe (2



UNIwersytet Jagielloński Collegium Medicum

strony). Następnie Doktorantka zbiorczo omówiła wyniki analiz oraz podsumowała cykl badań (9 stron). Wart podkreślenia jest fakt, że Doktorantka w tej części rozprawy przedstawiła liczne ryciny i tabele, co znacząco ułatwia czytanie tekstu. Wnioski (2 strony), Piśmiennictwo (4 strony) oraz Streszczenia w języku polskim (3 strony) i angielskim (3 strony) stanowią kolejne części pracy. W treści rozprawy Pani lek med. Aleksandra Kulbat zawarła także streszczenie rozprawy w języku polskim (3 strony) i angielskim (3 strony).

Struktura rozprawy jest typowa i nie budzi zastrzeżeń.

Omówienie cyklu prac:

W pierwszej pracy cyklu pt. *Systematic Review of Calcineurin Inhibitors and Incidence of Skin Malignancies after Kidney Transplantation in Adult Patients: A Study of 309,551 Cases* Doktorantka wraz z zespołem dokonała przeglądu systematycznego i metaanalizy piśmiennictwa naukowego, dotyczącego wpływu inhibitorów kalcyneuryny na występowanie nowotworów skóry u biorców nerki (najczęściej przeszczepianego narządu litego). Przeprowadzone analizy wskazały na istotny statystycznie ($p < 0.01$) związek pomiędzy stosowaniem leku, zarówno w zakresie czerniak skóry, jak i nieczerniakowych nowotworów skóry (NMSC; ang. *non-melanoma skin cancer*). Ryzyko rozwinięcia się nowotworów skóry jest wyższe u pacjentów po przeszczepach stosujących schematy immunosupresji zawierające inhibitor kalcyneuryny w porównaniu z pacjentami stosującymi leki immunosupresyjne należące do innych grup.

W drugim artykule cyklu pt. *Melanoma incidence in 17,252 organ transplant recipients in Poland between 2010 and 2022* przedstawiona została analiza epidemiologiczna danych



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

krajowych uzyskanych z Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące występowania czerniaka skóry wśród pacjentów po przeszczepach nerki, wątroby i serca. W wyniku przeprowadzonych analiz wykazano, że ryzyko kumulacyjne rozwoju czerniaka skóry po 1, 5 i 10 latach od zabiegu było istotnie statystycznie wyższe wśród biorców nerek i wątroby oraz (w nieco mniejszym stopniu) serca. Praca podkreśla znaczenie szczególnego nadzoru dermatoonkologicznego w zakresie skóry u pacjentów po przeszczepach.

W trzecim artykule cyklu pt. *Squamous and basal skin cancers in 17,207 solid organ transplant recipients: Real-world data from national health insurance database in Poland* Autorka wraz z zespołem przeprowadziła analogiczne analizy dotyczące jednak nowotworów z grupy NMSC. Uzyskane wyniki, roczne, 5-letnie i 10-letnie skumulowane ryzyko zachorowalności na NMSC było istotnie statystycznie wyższe u biorców przeszczepów nerki, wątroby i serca w Polsce w porównaniu do populacji ogólnej.

Praktycznym zobrazowaniem analiz przeprowadzonych przez Panią lek. med. Aleksandrę Kulbat jest czwarta praca cyklu pt. *Multiple non-melanoma skin cancers during 43-years long therapy with azathioprine in renal transplant recipient*, która przedstawia przypadek konkretnego pacjenta po transplantacji nerki, pozostającego w stałym leczeniu immunosupresyjnym, z rozpoznanymi licznymi NMSC. Pomimo obaw wyrażanych przez Doktorantkę zamieszczenie tego (pojedynczego) artykułu w cyklu publikacyjnym uważam za dobry pomysł. Unaocznia on bowiem znaczenie problemu onkologicznych dermatoz, na które chorują pacjenci po transplantacjach narządów litych w aspekcie konkretnego chorego.



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

Z obowiązku recenzenta zgłaszam drobne uwagi, które w niczym nie umniejszają wysokiej wartości pracy:

- Proponuję wykaz skrótów przesunąć na początek pracy.
- Proponuję do pracy dołączyć CV Doktorantki.

Tematyka pracy Doktorskiej Pani lek med. Aleksandry Kulbat jest obecnie szczególnie ważna i aktualna, a uzyskane analizy i ich wyniki wskazują jednoznacznie na konieczność ścisłej współpracy chirurgów- onkologów i dermatologów w opiece nad wciąż rosnącą populacją polskich pacjentów po przeszczepach narządów litych. Zachęcam Doktorantkę do kontynuacji prac naukowych nad tą tematyką.

Na ręce Promotora, Pana prof. dr hab. med. Wojciecha Wysockiego, składam wyrazy uznania za umiejętne pokierowanie pracami składającymi się na cykl publikacyjny.

Całość pracy, a szczególnie przedstawione wyniki badań, przygotowane wnioski oraz dobór literatury potwierdzają dojrzałość naukową Pani lek. med. Aleksandry Kulbat i umiejętność do samodzielnego planowania i prowadzenia prac badawczych.

Z przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. med. Aleksandry Kulbat pt. **Czerniak skóry i wybrane niemelanocytarne nowotwory skóry u pacjentów po przeszczepieniu wybranych narządów litych** spełnia wymogi i kryteria rozprawy doktorskiej określone w art.



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2018 r. poz. 1668). Mam zatem zaszczyt wnioskować do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie o dopuszczenie Pani lek. med. Aleksandry Kulbat do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na trafny i aktualny dobór tematyki badawczej, wysoką wartość praktyczną prac wnioskuję o jej wyróżnienie.

dr hab. med. Andrzej Jaworek, prof. UJ
specjalista dermatolog, wenerolog
specjalista alergolog
1596306

dr hab. n. med. Andrzej Jaworek, prof. UJ

Andrzej Jaworek