



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra Morfologii i Embriologii Człowieka

Zakład Histologii i Embriologii

dr hab. Jacek Calik

Wrocław, dnia 09.03.2026

Recenzja rozprawy doktorskiej pt.: „Czerniak skóry i wybrane niemelanocytarne nowotwory skóry u pacjentów po przeszczepieniu wybranych narządów litych”.

Rozprawa doktorska przygotowana pod kierunkiem
dr hab. n. med. Wojciecha M. Wysockiego, prof. UAFM (Promotor)
oraz **dr n. med. Tomasza Wojewody (Promotor pomocniczy)**

1. Ocena ogólna

Rozprawa doktorska lek. Aleksandry Kulbat została przygotowana w formie cyklu czterech publikacji naukowych. Pierwsza publikacja jest przeglądem systematycznym i metaanalizą dostępnego piśmiennictwa naukowego a została oparta o dane z elektronicznych baz danych bibliograficznych jak PubMed, Scopus oraz Web of Science, dwa kolejne artykuły oparto na danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz Narodowego Funduszu Zdrowia co świadczy o wykorzystaniu wiarygodnych źródeł o charakterze wielośrodkowym. Ostatnia praca jest opisem przypadku pacjenta po przeszczepie nerki przyjmującego od wielu lat leczenie immunosupresyjne. Praca ta w sposób namacalny ukazuje istotę problemu stanowiącego przedmiot omawianej rozprawy doktorskiej. Jednocześnie podkreśla, że doktorantka, świadoma ograniczonej wartości dowodowej tego typu artykułu, włącza go do cyklu publikacji, wskazując, iż problem pojedynczego pacjenta pozostaje dla niej niezwykle ważny, a temat rozprawy doktorskiej nie jest jedynie wywodem naukowym, lecz także odzwierciedleniem realnej pracy lekarza z pacjentem.

Łączna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki dla tych publikacji wynosi 340 punktów, a łączny współczynnik Impact Factor (IF) to 4,7. Spełnione zostały zatem wszystkie formalne wymagania stawiane rozprawom doktorskim w dziedzinie nauk medycznych.

2. Oryginalność i znaczenie tematu

Tematyka podjęta w rozprawie doktorskiej dotyczy zagadnienia dobrze rozpoznanego w praktyce klinicznej, ponieważ powszechnie wiadomo, że przewlekła immunosupresja stosowana u biorców przeszczepów narządowych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób nowotworowych. Pomimo tej świadomości klinicznej brakowało dotychczas opracowań o charakterze kompleksowej analizy statystycznej, opartej na dużych, wiarygodnych zbiorach danych populacyjnych.

Oryginalność przedstawionej pracy polega przede wszystkim na wykorzystaniu oraz umiejętnym połączeniu dwóch dużych źródeł danych, co pozwoliło na przeprowadzenie pogłębionej analizy epidemiologicznej i uzyskanie wyników o istotnej wartości poznawczej. W tym kontekście rozprawę należy uznać za pierwsze tego typu opracowanie, które w sposób systematyczny i metodycznie uzasadniony podejmuje próbę ilościowego oszacowania skali problemu.

Na szczególne podkreślenie zasługuje również translacyjny wymiar rozprawy. Uzyskane wyniki nie mają wyłącznie znaczenia opisowego, lecz mogą znaleźć bezpośrednie zastosowanie w praktyce klinicznej, zwłaszcza w planowaniu zasad nadzoru dermatologicznego i onkologicznego u biorców przeszczepów narządów litych. Praca dostarcza bowiem danych, które mogą stanowić podstawę do formułowania zaleceń dotyczących częstości kontroli, identyfikacji grup podwyższonego ryzyka oraz edukacji pacjentów w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów skóry.

Wyniki przedstawione w rozprawie doktorskiej lek. Aleksandry Kubat wskazują, że w obliczu systematycznie rosnącej liczby wykonywanych przeszczepów narządowych konieczne staje się wypracowanie systemowych rozwiązań w zakresie opieki onkologicznej nad pacjentami po transplantacji. Uzyskane dane stanowią istotny punkt wyjścia do dalszych badań oraz do planowania strategii monitorowania tej szczególnej populacji chorych.

Należy jednocześnie oczekiwać kolejnych analiz dotyczących ryzyka występowania innych typów nowotworów u biorców przeszczepów, w szczególności nowotworów przewodu pokarmowego, nowotworów ginekologicznych, nowotworów regionu głowy i szyi oraz nowotworów urologicznych. Kompleksowe zestawienie tego typu danych umożliwi w przyszłości opracowanie spójnej i opartej na dowodach strategii nadzoru onkologicznego w tej grupie pacjentów.

3. Ocena celów i metodologii

Celem niniejszej dysertacji było analityczne opracowanie danych o charakterze populacyjnym, swoistych dla populacji polskiej, które pozwoliłyby określić rzeczywiste ryzyko występowania czerniaka skóry oraz nieczerniakowych nowotworów skóry, takich jak rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy, w grupie pacjentów po przeszczepieniu narządu litego. Tak sformułowany cel należy uznać za w pełni uzasadniony zarówno z punktu widzenia poznawczego, jak i praktyki klinicznej. W obliczu rosnącej liczby wykonywanych transplantacji oraz konieczności długotrwałego stosowania leczenia immunosupresyjnego określenie skali ryzyka nowotworów skóry w tej szczególnej populacji pacjentów ma istotne znaczenie dla planowania właściwego nadzoru onkologicznego. Uzyskane wyniki mogą stanowić podstawę do opracowania ogólnopolskich wytycznych dotyczących monitorowania oraz wczesnego wykrywania nowotworów skóry u biorców przeszczepów narządowych. Pomysł podjęcia takiego opracowania należy uznać za trafny i potrzebny, gdyż świadomość rzeczywistej skali problemu umożliwia racjonalne planowanie opieki nad pacjentami po transplantacji.

Cele szczegółowe pracy zostały sformułowane w sposób logiczny i konsekwentny. Obejmowały one zarówno analizę dostępnego piśmiennictwa światowego w postaci przeglądu systematycznego i metaanalizy dotyczącej ryzyka występowania nowotworów skóry u biorców nerki leczonych inhibitorami kalcyneuryny, jak również analizę danych populacyjnych pochodzących z dwóch kluczowych źródeł krajowych – Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Krajowego Rejestru Nowotworów. Tak zaprojektowana metodologia umożliwiła zestawienie danych międzynarodowych z wynikami dotyczącymi populacji polskiej oraz ocenę częstości występowania czerniaka skóry i nieczerniakowych nowotworów skóry u biorców przeszczepów nerki, wątroby i serca w Polsce. Warto podkreślić, że analiza objęła ponad 17 tysięcy pacjentów po przeszczepieniach narządów litych w latach 2010–2022, co nadaje uzyskanym wynikom znaczną wartość epidemiologiczną.

Na szczególne uznanie zasługuje fakt połączenia dwóch dużych źródeł danych populacyjnych oraz ich pogłębionej analizy statystycznej. Realizacja takiego projektu wymagała nie tylko właściwej koncepcji badawczej, ale również pozyskania trudnodostępnych i wiarygodnych danych, co znacząco podnosi wartość metodologiczną rozprawy.

Należy jednak zauważyć, że pomimo rzetelnej analizy statystycznej przedstawione wyniki mogą w pewnym stopniu niedoszacowywać rzeczywistą skalę problemu. Wynika to z ograniczeń systemowych związanych z niepełną ewidencją nowotworów skóry, szczególnie tych o bardziej indolentnym przebiegu, takich jak rak podstawnokomórkowy czy część raków płaskonabłonkowych. Znaczna część tych nowotworów jest usuwana w sektorze prywatnym, w którym nie zawsze dochodzi do ich rejestracji w Krajowym Rejestrze Nowotworów. Ponadto analizowany okres 2010–2022 w dużej mierze pokrywa się z funkcjonowaniem karty diagnostyki i leczenia onkologicznego (DILO), która w znacznym stopniu uszczelniła system raportowania w odniesieniu do czerniaka skóry. Trzeba podkreślić, iż karta DILO nie funkcjonuje w większości nieczerniakowych nowotworach skóry, co również mogło wpłynąć na niedoszacowanie danych w rejestrach NFZ i KRN. Kwestie te zostały jednak przez Autorkę wyraźnie omówione w części pracy poświęconej ograniczeniom badania, co potwierdza świadomość metodologicznych ograniczeń analizowanych danych.

Pewną uwagę metodologiczną budzi również fakt nieuwzględnienia w analizie kodów klasyfikacji ICD-10 z zakresu D03.0–D03.9 obejmujących czerniaka in situ. W populacji pacjentów pozostających pod ścisłą kontrolą lekarską po przeszczepieniu narządu część zmian nowotworowych jest wykrywana na bardzo wczesnym, przedinwazyjnym etapie, co w mojej ocenie mogłoby stanowić wartościowe uzupełnienie przedstawionej analizy.

Pomimo wskazanych ograniczeń przyjęta metodologia jest poprawna, a cele pracy zostały jasno sformułowane i konsekwentnie zrealizowane. Przedstawione podejście badawcze należy ocenić jako właściwe dla podjętej problematyki i pozwalające na uzyskanie wyników o istotnym znaczeniu zarówno naukowym, jak i praktycznym.

4. Analiza wyników

Wyniki badań zostały przedstawione w sposób przejrzysty, logiczny i rzetelny, a zastosowane metody analizy statystycznej pozwoliły na wiarygodną interpretację uzyskanych danych. W pierwszej pracy Autorka przeprowadziła metaanalizę obejmującą łącznie 309 275 pacjentów po przeszczepieniu nerki, w tym 270 962 chorych leczonych inhibitorami kalcyneuryny (CNI) oraz 38 313 pacjentów stosujących inne schematy immunosupresyjne. Analizę przeprowadzono w trzech podgrupach, oceniając oddzielnie ryzyko wystąpienia

czerniaka skóry (CM), nieczerniakowych nowotworów skóry (NMSC) oraz całkowite ryzyko rozwoju nowotworów skóry.

Uzyskane wyniki wykazały statystycznie istotny związek pomiędzy stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zarówno czerniaka skóry (OR 1,09; $p < 0,01$), jak i nieczerniakowych nowotworów skóry (OR 1,16; $p < 0,01$). Podwyższone było również łączne ryzyko rozwoju nowotworów skóry (OR 1,28; $p < 0,01$) w porównaniu z pacjentami stosującymi inne schematy immunosupresyjne. Dodatkowo Autorka obliczyła wskaźnik number needed to harm (NNH), który wyniósł odpowiednio 1541,1 dla czerniaka skóry, 330,7 dla NMSC oraz 567,8 dla całkowitego ryzyka nowotworów skóry.

Przedstawione wyniki wskazują jednoznacznie, że długotrwała terapia inhibitorami kalcyneuryny u biorców przeszczepu nerki wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów skóry. Uzyskane dane mają istotne znaczenie zarówno poznawcze, jak i praktyczne, ponieważ potwierdzają konieczność szczególnie uważnego nadzoru dermatologicznego i onkologicznego w tej grupie pacjentów.

W drugiej pracy Doktorantka podjęła analizę ryzyka występowania czerniaka skóry w populacji polskich biorców przeszczepów narządów litych na podstawie danych pochodzących z Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Krajowego Rejestru Nowotworów. Analiza objęła łącznie 17 252 pacjentów po przeszczepieniu nerki, wątroby lub serca. Przypadki czerniaka zidentyfikowano na podstawie kodów ICD-10 (C43.0–C43.9), przy czym – w celu zwiększenia wiarygodności danych – wyłączono rozpoznania ustalone wyłącznie w trybie ambulatoryjnym, które nie posiadały potwierdzenia histopatologicznego.

Uzyskane wyniki wskazują jednoznacznie na zwiększone ryzyko występowania czerniaka skóry u biorców przeszczepów w porównaniu z populacją ogólną. W grupie biorców nerki wykazano istotnie wyższe ryzyko kumulacyjne czerniaka po 1., 5. oraz 10. roku obserwacji w stosunku do populacji ogólnej. Podobną zależność odnotowano również w grupie biorców serca, w której po 5 i 10 latach obserwacji ryzyko wystąpienia czerniaka było znamienne wyższe niż w populacji referencyjnej.

Przedstawione wyniki potwierdzają, że pacjenci po transplantacji narządów litych stanowią grupę szczególnie narażoną na rozwój czerniaka skóry, co dodatkowo podkreśla konieczność systematycznego nadzoru dermatologicznego oraz wczesnej diagnostyki onkologicznej w tej populacji chorych.

W trzecim artykule Doktorantka przeprowadziła analizę częstości występowania nieczerniakowych nowotworów skóry (NMSC) u biorców narządów litych w Polsce. Badanie objęło 17 252 pacjentów po transplantacjach nerki, wątroby oraz serca wykonanych w latach 2010–2022. Identyfikacji przypadków dokonano na podstawie kodów ICD-10 (C44.0–C44.9), a uzyskane wyniki zestawiono z danymi dotyczącymi populacji ogólnej Polski.

Przeprowadzona analiza wykazała istotnie zwiększone ryzyko występowania NMSC u biorców wszystkich analizowanych narządów w porównaniu z populacją ogólną. W grupie biorców nerki odnotowano wyraźny wzrost skumulowanej zachorowalności zarówno po roku, jak i po 5 oraz 10 latach obserwacji, osiągając po 10 latach wartość ponad dziesięciokrotnie wyższą niż w populacji ogólnej. Podobną tendencję stwierdzono wśród biorców wątroby oraz serca, gdzie we wszystkich analizowanych okresach obserwacji ryzyko wystąpienia NMSC było znamienne wyższe niż w populacji referencyjnej.

Uzyskane wyniki są spójne z danymi prezentowanymi w literaturze światowej i jednoznacznie potwierdzają zwiększone ryzyko rozwoju nieczerniakowych nowotworów skóry u pacjentów po transplantacji narządów litych. Wnioski te dodatkowo podkreślają konieczność systematycznego monitorowania dermatologicznego tej grupy pacjentów oraz wdrażania strategii wczesnego wykrywania zmian nowotworowych.

W czwartej pracy uwzględnionej w cyklu publikacji Doktorantka przedstawiła opis przypadku pacjenta wiele lat leczonego immunosupresyjnie po przeszczepieniu nerki, u którego w trakcie obserwacji wielokrotnie rozpoznawano nieczerniakowe nowotwory skóry, w tym raka płaskonabłonkowego (SCC) oraz raka podstawnokomórkowego (BCC). Choć opis przypadku posiada ograniczoną wartość dowodową w sensie epidemiologicznym, jego włączenie do rozprawy należy ocenić pozytywnie.

Publikacja ta stanowi bowiem indywidualną ilustrację problemu analizowanego w badaniach populacyjnych przedstawionych w pozostałych pracach. Pozwala ona spojrzeć na zagadnienie zwiększonego ryzyka nowotworów skóry u biorców przeszczepów nie tylko z perspektywy analiz obejmujących duże populacje pacjentów, ale również przez pryzmat przebiegu choroby u konkretnego chorego. Artykuł podkreśla praktyczny wymiar omawianego problemu oraz uwidacznia znaczenie długoterminowej obserwacji i nadzoru dermatologicznego u pacjentów po transplantacji narządów litych.

5. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy Autorki obejmuje publikacje w czasopismach o zasięgu zarówno krajowym, jak i międzynarodowym. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że w czterech publikacjach stanowiących podstawę przedstawionej rozprawy doktorskiej Doktorantka występuje jako pierwszy autor w trzech z nich, natomiast w jednej jako drugi autor. Układ ten jednoznacznie wskazuje na jej wiodący oraz samodzielny wkład w realizację projektu badawczego.

Przedstawione publikacje świadczą o dużej dojrzałości naukowej Autorki. Zarówno koncepcja badawcza, jak i konsekwentna realizacja poszczególnych etapów pracy – poczynwszy od przeglądu piśmiennictwa, poprzez pozyskanie i analizę danych, aż do sformułowania logicznych i dobrze uzasadnionych wniosków – wskazują, że Doktorantka posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Przedstawiony cykl publikacji dowodzi również, że Autorka potrafi właściwie analizować dane medyczne oraz formułować na ich podstawie trafne wnioski o znaczeniu zarówno naukowym, jak i praktycznym.

6. Uwagi merytoryczne i pytania

Wysoko oceniając poziom merytoryczny przedstawionej rozprawy doktorskiej, chciałbym jednocześnie zwrócić uwagę na pewien niedosyt informacyjny dotyczący sylwetki naukowej samej Doktorantki. W przedstawionej pracy stosunkowo niewiele miejsca poświęcono informacji o jej dotychczasowej aktywności zawodowej i naukowej. Interesujące byłoby bliższe przedstawienie, czym Doktorantka zajmuje się na co dzień w praktyce zawodowej, jakie są jej główne zainteresowania naukowe oraz w jakim stopniu pozostają one związane z tematyką podjętą w rozprawie.

Pewien niedosyt może także budzić brak szerszego omówienia potencjalnego wpływu czynników zakłócających na uzyskane wyniki. W analizie populacyjnej tak dużej grupy

chorych istotne znaczenie mogą mieć bowiem takie zmienne, jak wiek pacjentów, płeć, czas od transplantacji, typ stosowanej immunosupresji, ekspozycja na promieniowanie UV czy intensywność nadzoru dermatologicznego. Uwzględnienie przynajmniej części tych parametrów w analizie wieloczynnikowej mogłoby dodatkowo wzmocnić wartość interpretacyjną uzyskanych rezultatów. Natomiast zagadnienie to zostało szczegółowo omówione w części pracy poświęconej ograniczeniom badania.

Pewną wątpliwość metodologiczną budzi również sposób kwalifikacji przypadków czerniaka skóry w analizie danych pochodzących z NFZ. W zbiorczym omówieniu wyników rozprawy Autorka wskazuje: „Aby uniknąć nadsprawozdawczości postanowiliśmy, tak jak w artykule trzecim (przedstawionym dalej), wyłączyć z analizy rozpoznania CM ustalone w trybie ambulatoryjnym, które zwykle są stawiane jedynie na podstawie obrazu klinicznego, bez potwierdzenia w badaniu histopatologicznym.” Analiza przedstawiona w artykule trzecim dotyczy występowania niemelanocytarnych nowotworów skóry (NMSC) u biorców narządów litych, identyfikowanych na podstawie kodów ICD-10 C44.0–C44.9, obejmujących głównie raka podstawnokomórkowego i kolczystokomórkowego skóry. W pracy tej wyraźnie wykluczono czerniaka skóry (ICD-10 C43) z analiz, co zostało jednoznacznie wskazane w sekcji metodologicznej. Tymczasem w przytoczonym opisie drugiego artykułu (powyżej cytata) cyklu wskazano, że analizie podlegało ryzyko cutaneous melanoma (CM) identyfikowane na podstawie kodów ICD-10 C43.0–C43.9, co nie odpowiada zakresowi diagnostycznemu zastosowanemu w omawianej publikacji. Oznacza to, że opis metodologii w omówieniu cyklu jest niespójny z rzeczywistą metodyką przedstawioną w artykule, ponieważ odnosi się do innej jednostki chorobowej niż ta analizowana w pracy. W konsekwencji można uznać, że fragment ten prawdopodobnie stanowi błąd redakcyjny lub omyłkowe odniesienie do analizy czerniaka, podczas gdy publikacja dotyczy wyłącznie nowotworów skóry niebędących czerniakiem.

Odnosnie artykułu drugiego, włączenie do analizy jedynie przypadków związanych z hospitalizacją oraz wykluczenie rozpoznań ambulatoryjnych, które najczęściej dotyczą zmian o bardzo wczesnym stopniu zaawansowania (najczęściej pT1a, czyli czerniaków o grubości do 0,8 mm bez owrzodzenia), może prowadzić do pewnego niedoszacowania rzeczywistej liczby zachorowań.

Dodatkowo w analizie nie uwzględniono czerniaków *in situ* kodowanych w klasyfikacji ICD-10 jako D03.0–D03.9. Można przypuszczać, że włączenie do analizy tych dwóch grup wczesnych czerniaków zwiększyłoby liczbę wykazanych w pracy przypadków o około 25–35% co uwydatniłoby omawiany problem. Należy jednak podkreślić, że przyczyny niewłączenia grupy pacjentów leczonych tylko ambulatoryjnie zostały przez Autorkę jasno wyjaśnione w dysertacji, co należy uznać za metodologicznie uzasadnione i transparentne przedstawienie ograniczeń badania. Warto odnieść się również do przyczyny niewłączenia rozpoznań czerniaków *in situ* do powyższej dysertacji.

Ponadto, warto byłoby uzupełnić informacje dotyczące jej przynależności do towarzystw naukowych, udziału w konferencjach czy innych formach aktywności akademickiej. Z punktu widzenia oceny dalszego rozwoju naukowego istotne byłoby również wskazanie, czy Doktorantka podejmuje inne inicjatywy badawcze lub projekty naukowe poza tymi, które zostały przedstawione w ramach niniejszej dysertacji. Należałoby również, aby Doktorantka w sposób bardziej jednoznaczny wskazała kierunek swoich dalszych badań naukowych oraz potencjalne obszary rozwijania przedstawionej problematyki w przyszłych projektach badawczych.

Reasumując, przedstawiona rozprawa doktorska ma w dużej mierze charakter aplikacyjny, koncentrując się na analizie dużych zbiorów danych populacyjnych oraz na próbie praktycznej oceny ryzyka występowania nowotworów skóry u biorców narządów litych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Autorka w sposób rzetelny wskazuje również ograniczenia zastosowanej metodologii, wynikające przede wszystkim ze specyfiki analizowanych baz danych oraz przyjętych kryteriów kwalifikacji przypadków. Przedstawione w pracy ograniczenia zostały opisane w sposób przejrzysty i świadczą o krytycznym podejściu Autorki do interpretacji uzyskanych wyników. Z tego względu zgłoszone powyżej uwagi mają przede wszystkim charakter uzupełniający i dyskusyjny, a ich celem jest pogłębienie interpretacji przedstawionych wyników oraz doprecyzowanie niektórych aspektów metodologicznych. W opinii recenzenta nie wpływają one jednak na ogólną wysoką ocenę wartości naukowej i poznawczej rozprawy.

7. Wnioski końcowe

Rozprawa doktorska lek. Aleksandry Kulbat pt. *„Czerniak skóry i wybrane niemelanocytarne nowotwory skóry u pacjentów po przeszczepieniu wybranych narządów litych”* spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1–4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.).

Biorąc pod uwagę wartość naukową przedstawionych wyników, poprawność metodologiczną przeprowadzonych analiz oraz istotne znaczenie uzyskanych rezultatów dla praktyki klinicznej, w szczególności w zakresie opieki onkologicznej nad pacjentami po przeszczepieniu narządów litych, pozytywnie oceniam przedstawioną rozprawę doktorską.

W związku z powyższym rekomenduję Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie o dopuszczenie rozprawy do publicznej obrony oraz pozytywnie opiniuję dorobek naukowy Doktorantki przedstawiony w ramach niniejszej dysertacji.

Jednocześnie, mając na uwadze wysoki poziom merytoryczny pracy, jej nowatorski charakter oraz istotny wkład w rozwój badań z zakresu onkologii i transplantologii, wnioskuję do Rady Dyscypliny o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.



Dr hab. n. med. Jacek Calik