

dr hab. n. med. i n. o zdr. Eryk Latoch
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii
Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Ludwika Zamenhoffa w Białymstoku
ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok
tel. 85 87450846



Białystok, dn. 20 lutego 2025 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Brzeskiego

pt. „Analiza czynników ryzyka, przebiegu klinicznego i następstw zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych”.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego i prof. dr hab. n. med. Marcina Mycko w Katedrze Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

W ostatnich dekadach dokonał się znaczny postęp w leczeniu chorób nowotworowych u dzieci, co wynika głównie ze stosowania coraz bardziej zaawansowanych metod diagnostycznych, skojarzonego leczenia przeciwnowotworowego i rozwoju nowoczesnych technik operacyjnych. Miarą postępu w onkologii jest wskaźnik wyleczalności, który obecnie wynosi około 80% dla wszystkich rodzajów nowotworów wieku dziecięcego. Aktualnie, wraz z postępowaniem w obszarze diagnostyczno-terapeutycznym dotyczącym samej choroby nowotworowej, jednym z największych wyzwań staje się zapobieganie i skuteczne leczenie powikłań związanych z leczeniem przeciwnowotworowym. Etiopatogeneza oraz obraz kliniczny wielu spodziewanych powikłań terapii jest dość dobrze poznany. Istnieją jednak powikłania rzadkie, trudne do przewidzenia i leczenia. Należy do nich m.in. zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) – zespół o nieustalonej do końca przyczynie i zróżnicowanym obrazie klinicznym, który stanowi istotny problem kliniczny w codziennej praktyce wielu specjalistów. W związku z powyższym wybór tematu przez doktoranta odnoszący się do złożonego problemu klinicznego jakim jest PRES jest jak najbardziej uzasadniony i wartościowy.

Układ rozprawy doktorskiej składa się 9 typowych rozdziałów i obejmuje 157 stron, w tym wykaz skrótów, spis rycin i tabel oraz aneksu. Doktorant uzyskał zgodę na przeprowadzenie badania na podstawie uchwały Komisji Bioetycznej przy Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie z dnia 29.09.2022 r. Poszczególne części pracy zostały przygotowane w sposób wymagany dla rozpraw doktorskich.

We wstępie Doktorant wyczerpująco opisał wszystkie istotne aspekty związane z badanym zagadnieniem. Rozdział ten stanowi skondensowane i bardzo wartościowe podsumowanie najważniejszych informacji nt. PRES – od definicji po aktualne kierunki rozwoju badań nad PRES.

Cel główny i cele szczegółowe pracy zostały przedstawione jasno i precyzyjnie w 5 punktach. Autor podjął się bardzo ambitnego zadania – wielośrodkowej analizy przypadków zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Doktorant próbuje realizować tworzenie prac naukowych w oparciu o pozyskanie możliwie jak największej ilości dostępnych danych, co wpisuje się w propagowaną w ostatnich latach i bardzo cenną ideę prowadzenia wielkoskalowych badań naukowych w oparciu o duże kohorty pacjentów. Podejście takie jest szczególnie istotne w przypadku chorób rzadko występujących m.in. nowotworów wieku dziecięcego.

W rozdziale „Metodologia” autor szczegółowo opisuje plan i etapy badania, kryteria włączenia i wyłączenia do badania, charakterystykę pozyskiwanych danych oraz charakterystykę grupy badanej i kontrolnej. Doktorant włączył do badania 120 dzieci z zespołem tylnej odwracalnej encefalopatii z 16 ośrodków onkologii i hematologii dziecięcej w Polsce. Grupę kontrolną stanowiło 318 dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej, którzy nie rozwinęli PRES. W sumie autor przeanalizował imponującą liczbę danych 428 dzieci z chorobą nowotworową co świadczy o bardzo dużej aktywności doktoranta, umożliwiając jednocześnie uzyskanie dużej liczby wartościowych danych naukowych. Warto podkreślić, że jest to największa grupa dzieci z PRES leczonych przeciwnowotworowo lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych spośród dotychczas opublikowanych prac oryginalnych. Autor prezentuje również nowe podejście, którym jest położenie szczególnego nacisku na okres bezpośrednio poprzedzający PRES, a także szczegółowy przebieg kliniczny samego zespołu i podjęte interwencje terapeutyczne. Ponadto na uwagę zasługuje starannie

dobrany zestaw testów statystycznych pozwalający na uzyskanie wyczerpujących odpowiedzi na postawione hipotezy badawcze.

Wyniki przedstawiono na 57 stronach w sposób logiczny i usystematyzowany, które są udokumentowane 24 rycinami i 25 tabelami oraz dodatkową 1 ryciną i 9 tabelami w aneksie. Obszerne wyniki zostały przedstawione w sposób szczegółowy i uporządkowany odpowiadając kolejno na postawione wcześniej cele dysertacji. Na szczególną uwagę zasługuje fakt przeprowadzenia złożonej analizy regresji logistycznej dla potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia PRES, zastosowanie krzywych ROC do oceny jakości predykcyjnej nadciśnienia oraz drgawek w przebiegu PRES oraz zastosowanie modelu Kaplana-Meiera do oceny przeżycia.

Dyskusja otrzymanych wyników obejmuje 12 stron, na których Doktorant systematycznie omawia wyniki przeprowadzonych badań odnosząc się do innych prac opublikowanych w prestiżowych czasopismach naukowych. Dyskusja własnych wyników oraz uwzględnienie w pracy zalet i ograniczeń własnych badań świadczy o dużej dojrzałości naukowej autora. Doktorant kończy ten rozdział syntetycznym, bardzo wartościowym, podsumowaniem. Ponadto Autor na podstawie przeprowadzonych badań proponuje kryteria diagnostyczne PRES oraz indeks predykcyjny PRES, które mogą stanowić bardzo istotne narzędzie w codziennej praktyce klinicznej.

Doktorant podsumowuje swoją pracę 5 wnioskami wynikającymi bezpośrednio z przeprowadzonych badań. Wnioski mają dużą wartość poznawczą i praktyczną, szczególnie z punktu widzenia onkologa dziecięcego.

Piśmiennictwo obejmuje 127 pozycji, odpowiednio dobranych i wykorzystanych w pracy. Zaletą doboru piśmiennictwa są liczne cytowania artykułów z prestiżowych zagranicznych czasopism medycznych. Rozprawę uzupełnia streszczenie w języku polskim i angielskim. Strona edytorska pracy jest bardzo staranna i przejrzysta.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska jest bardzo cenna i wnosi istotne wartości poznawcze. Poniżej przedstawiam sugestie i drobne uwagi dotyczące dysertacji, które nie umniejszają mojej wysokiej ocenie doktoranta i jego pracy.

- Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że nadciśnienie tętnicze jest jednym z dwóch czynników ryzyka wystąpienia PRES. W metodologii warto zatem odnieść się do wartości referencyjnych, na podstawie których oceniano przedział centylowy ciśnienia

krwi u dzieci w przeprowadzonym badaniu oraz dodanie odpowiedniej pozycji do piśmiennictwa.

- W dyskusji Autor opisuje związek pomiędzy stosowanymi cytostatykami a wystąpieniem PRES. W toku dalszych badań, o ile to możliwe, proponuję podjęcie próby przeprowadzenia analizy pomiędzy zastosowaniem określonego cytostatyku o potencjalnym działaniu np. neurotoksycznym a czasem wystąpienia PRES.
- Drobne błędy stylistyczne i edytorskie są nieliczne i dowodzą samodzielności wykonanej pracy.

Podsumowując, ta bardzo wartościowa rozprawa doktorska jest świadectwem, iż Doktorant wykazał umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych i badawczych, wykazując do tego potrzebną wiedzę zarówno teoretyczną, jak i bardzo duże doświadczenie kliniczne, dobrze rozumiejąc skomplikowane aspekty badanego zagadnienia. Zaletą omawianej rozprawy jest wielośrodkowa koncepcja pracy, w której w bardzo uporządkowany sposób rozpatrywane są kolejne grupy zagadnień. Autor konsekwentnie i systematycznie weryfikuje hipotezy badawcze w oparciu o wszechstronną analizę otrzymanych wyników badań. Niewątpliwie, uzyskane wyniki są bardzo cenne i wymagają opublikowania w prestiżowym czasopiśmie o wysokim wskaźniku oddziaływania, a ilość informacji naukowych uzyskanych przez Doktoranta, na podstawie przeprowadzonej analizy danych, budzi podziw recenzenta.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest oryginalnym, pionierskim dorobkiem autora oraz spełnia metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane pracom na stopień naukowy doktora zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742).

Rozprawę doktorską oceniam bardzo wysoko i z przyjemnością wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie lek. Tomasza Brzeskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ze względu na nowatorską, wielośrodkową koncepcję pracy oraz użyteczny charakter badań wnioskuję o wyróżnienie pracy.


dr hab. n. med. Eryk Latoch
specjalista pediatrii
spec. onkologii i hematologii dziecięcej
specjalista medycyny paliatywnej
LEKARZ NPWZ 2632652