

Warszawa, dn. 25.03.2026r.

Dr hab. n. med. Elżbieta Moszczyńska

**Specjalista pediatrii, endokrynologii, diabetologii, endokrynologii i diabetologii
dziecięcej**

Kierownik Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej

Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

04-730 Warszawa, Aleja Dzieci Polskich 20



RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Łukasza Działacha

Po zapoznaniu się z rozprawą na stopień doktora nauk medycznych

lek. Łukasza Działacha pt.:

***„Personalizacja leczenia w ACTH-zależnym zespole Cushinga – ocena
skuteczności i bezpieczeństwa nowoczesnych terapii
farmakologicznych”***

poniżej przedstawiam swoją opinię.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Łukasza Działacha

pt.: „Personalizacja leczenia w ACTH-zależnym zespole Cushinga – ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowoczesnych terapii farmakologicznych”

I.UWAGI OGÓLNE

W związku z powołaniem mnie przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na recenzenta rozprawy doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarza Łukasza Działacha, poniżej przedstawiam swoją opinię.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska pt. *„Personalizacja leczenia w ACTH-zależnym zespole Cushinga – ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowoczesnych terapii farmakologicznych”* powstała pod kierunkiem naukowym prof. dr hab. n. med. Przemysława Witka w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, zlokalizowanej w Mazowieckim Szpitalu Bródnowskim w Warszawie.

Jednostka ta, kierowana przez Promotora niniejszej rozprawy, jest ośrodkiem o uznanej renomie międzynarodowej w zakresie diagnostyki i leczenia chorób przysadki, w tym choroby Cushinga.

Diagnostyka oraz leczenie ACTH-zależnego zespołu Cushinga pozostają istotnym wyzwaniem współczesnej endokrynologii, co wynika zarówno z rzadkości występowania tej jednostki chorobowej, jak i jej złożonego obrazu klinicznego oraz potencjalnie ciężkiego przebiegu. Endogenne zespół Cushinga u osób dorosłych występuje z częstością szacowaną na 0,2–5 przypadków na milion mieszkańców rocznie, przy czym około 70–80% przypadków stanowi postać ACTH-zależna, najczęściej związana z obecnością guza neuroendokrynnego przysadki wydzielającego ACTH.

Leczenie operacyjne pozostaje metodą z wyboru i – wykonywane w wyspecjalizowanych ośrodkach – pozwala na uzyskanie remisji u około 70–90% pacjentów z chorobą Cushinga. Należy jednak podkreślić, że w obserwacji długoterminowej odsetek

nawrotów sięga 30–35%, co sprawia, że znaczna grupa chorych wymaga dalszego, często wieloetapowego leczenia. Tym samym uzyskanie trwałej kontroli hiperkortyzolemii pozostaje jednym z kluczowych, a zarazem nadal nierozwiązanych problemów klinicznych.

Szczególnie wymagającą grupę stanowią pacjenci z ciężką hiperkortyzolemią, najczęściej związaną z zespołem ektopowego wydzielania ACTH, występującą u mniej niż 5% chorych, jednak obarczoną bardzo wysokim ryzykiem powikłań i zgonu. W tych przypadkach konieczność szybkiego obniżenia stężenia kortyzolu ma charakter bezpośrednio ratujący życie, a decyzje terapeutyczne muszą być podejmowane w trybie pilnym, często przy ograniczonych możliwościach leczenia przyczynowego.

Pomimo postępu w zakresie dostępnych metod leczenia, w tym rozwoju farmakoterapii, optymalny dobór terapii – zwłaszcza u pacjentów z nawrotową, przetrwałą lub ciężką postacią choroby – nadal stanowi istotne wyzwanie kliniczne. Dotyczy to zarówno skuteczności leczenia, jego bezpieczeństwa, jak i konieczności indywidualizacji postępowania terapeutycznego. W tym kontekście szczególnego znaczenia nabierają dane pochodzące z praktyki klinicznej, które mogą uzupełniać wyniki badań randomizowanych i wspierać podejmowanie decyzji terapeutycznych.

W związku z powyższym podjęty przez Doktoranta temat pracy naukowej należy uznać za aktualny, istotny klinicznie oraz w pełni uzasadniony.

II. OCENA FORMALNA PRACY

Rozprawa liczy ogółem 108 stron tekstu i ma charakter typowy dla rozpraw doktorskich opartych na opublikowanych pełnotekstowych pracach naukowych. Prace zostały opublikowane w latach 2022-2025. Rozprawa obejmuje: wykaz publikacji wraz z punktacją, streszczenie w języku polskim i angielskim, oraz zasadniczą część rozprawy tj. wstęp, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie uzyskanych wyników, wnioski, następnie spis piśmiennictwa oraz załączniki w tym oświadczenia Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów publikacji i analiza bibliometryczna dorobku publikacyjnego.

Streszczenie, zarówno w języku polskim, jak i angielskim, ma prawidłowy układ i pozwala na zwięzłe zapoznanie się z tematem i wynikami badań. **Wstęp** obejmuje 8 stron tekstu, które syntetycznie opisują epidemiologię i obraz kliniczny zespołu Cushinga, a także

możliwości terapeutyczne, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia farmakologicznego co precyzyjnie wprowadza do omawianych w dalszej części rozprawy zagadnień. **Założenia i cel** pracy zostały sformułowane w sposób niezwykle precyzyjny. W dalszej części rozprawy, oddzielnie dla każdej z 4 publikacji Doktorant scharakteryzował badaną populację i precyzyjnie opisał metody badawcze. Uczynił to językiem konkretnym i nie budzącym wątpliwości. **Wnioski** w liczbie 6 odpowiadają celom rozprawy. Kończącą częścią pracy jest trafnie dobrane, specjalistyczne **piśmiennictwo** obejmujące 68 pozycji, z których większość stanowią artykuły opublikowane po 2020 roku. Niezależnie od tego w każdej z 4 publikacji przywołano bardzo bogate piśmiennictwo w liczbie 38 pozycji dla publikacji 1, 40 pozycji dla publikacji 2, 27 pozycji dla publikacji 3 oraz 36 pozycji dla publikacji 4.

Część opisowa rozprawy doktorskiej, sporządzona w języku polskim, charakteryzuje się wysoką poprawnością i precyzją językową. Argumentacja jest logiczna i przejrzysta, a strona edytorska została przygotowana z należytą starannością. Podobna ocena odnosi się również do wszystkich czterech publikacji stanowiących zasadniczą część rozprawy, które uprzednio podlegały niezależnym procesom recenzyjnym. Z formalnego punktu widzenia przedstawiona rozprawa doktorska lek. Łukasza Działacha nie budzi zastrzeżeń.

III. OCENA MERYTORYCZNA PRACY

Jak już wspomniano **streszczenie** recenzowanej pracy obejmuje 3 strony tekstu, jest czytelne, przejrzyste. W dalszej części pracy Doktorant formułuje **założenia i cel** przeprowadzonych badań.

Za założenia i cel przeprowadzonych badań Doktorant uznał:

1. Przedstawienie skuteczności oraz bezpieczeństwa nowoczesnych terapii farmakologicznych stosowanych u pacjentów z ACTH-zależną hiperkortyzolemią, ze szczególnym uwzględnieniem ich wykorzystania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W ramach pracy przeprowadzono analizę leczenia osilodrostatem i pasyreotydem LAR u pacjentów z chorobą Cushinga oraz oceniono rolę etomidatu – zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej – w ciężkich, zagrażających życiu przypadkach hiperkortyzolemii.
2. Przedstawienie doświadczeń klinicznych wynikających ze stosowania powyższych terapii, identyfikację potencjalnych działań niepożądanych oraz wzbogacenie

istniejących strategii postępowania terapeutycznego. Szczególny nacisk położono na konieczność indywidualizacji leczenia z uwzględnieniem profilu klinicznego pacjenta, dynamiki chorób współistniejących, dynamiki choroby oraz tolerancji farmakoterapii.

3. Poszerzenie wiedzy dotyczącej efektów nowoczesnych metod leczenia farmakologicznego w praktyce klinicznej, ugruntowanie ich miejsca w aktualnych schematach terapeutycznych oraz wskazanie potencjalnych korzyści wynikających z właściwego doboru terapii. Przedstawione dane mogą być wykorzystane w praktyce klinicznej oraz stanowić pomoc w wyborze najodpowiedniejszego leczenia farmakologicznego u pacjentów z hiperkortyzolemią, co potencjalnie wpłynie na poprawę rokowania oraz jakości życia pacjentów z zespołem Cushinga.

Wszystkie te cele zostały prawidłowo i wyczerpująco zrealizowane w prezentowanej rozprawie doktorskiej opartej na 4 publikacjach. We wszystkich publikacjach lek. Łukasz Działach jest pierwszym autorem, a w trzech jest również autorem korespondencyjnym. Doktorant uzyskał zgodę i oświadczenia od wszystkich współautorów prac na ich wykorzystanie celem przygotowania rozprawy doktorskiej. Określili oni również swój udział odsetkowy w poszczególnych pracach. Publikacje wchodzące w skład rozprawy zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie Journal Citation Reports, o łącznym współczynniku Impact Factor 12,9 oraz łącznej punktacji ministerialnej wynoszącej 410.

Jako recenzentka nie zgłaszam zastrzeżeń do omawianych prac, ich wartość merytoryczna została potwierdzona w procesie recenzyjnym renomowanych czasopism, w których zostały opublikowane.

Wykaz publikacji stanowiących cykl rozprawy doktorskiej:

1. Działach L, Sobolewska J, Respondek W, Szamotulska K, Witek P. Cushing's Disease: Long-Term Effectiveness and Safety of Osilodrostat in a Polish Group of Patients with Persistent Hypercortisolemia in the Experience of a Single Center. *Biomedicines*. 2023; 11(12):3227. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123227>

IF: 3,9; MEiN: 100 pkt; Q2

2. Działach L, Sobolewska J, Respondek W, Witek P. Cushing's syndrome: a combined treatment with etomidate and osilodrostat in severe life-threatening hypercortisolemia.

Hormones 21, 735–742 (2022). <https://doi.org/10.1007/s42000-022-00397-4>

IF: 3,2; MEiN: 70 pkt; Q3

3. Działach L, Sobolewska J, Respondek W, Wojciechowska-Luzniak A, Kuca P, Witek

P. Is there still a place for etomidate in the management of Cushing's syndrome? The experience of a single center of low-dose etomidate and combined etomidate-

osilodrostat treatment in severe hypercortisolemia. Endocrine. 2025;87(3):1305-1313.

doi:10.1007/s12020-024-04135-1

IF: 2,9; MEiN: 100 pkt; Q2

4. Działach L, Respondek W, Witek P. Real-World Experience with Pasireotide-LAR in Cushing's Disease: Single-Center 12-Month Observational Study. Journal of Clinical

Medicine. 2025; 14(8):2794. <https://doi.org/10.3390/jcm14082794>

IF: 2,9; MEiN: 140 pkt; Q1

W każdej z publikacji Doktorant precyzyjnie charakteryzuje grupę badaną oraz zastosowane metody badawcze.

W dalszej części rozprawy Doktorant przedstawia uzyskane **wyniki**, a następnie **podsumowanie** uzyskanych wyników. Ze względu na charakter rozprawy zarówno wyniki jak i ich omówienie są prezentowane w polskojęzycznej części opisowej jak też w każdym z artykułów źródłowych wchodzących w skład recenzowanej rozprawy.

W **pierwszej publikacji**, mającej charakter pracy oryginalnej, Doktorant przedstawił wyniki długoterminowej obserwacji sześciu pacjentów leczonych osilodrostatem w macierzystym ośrodku klinicznym przez okres sięgający 156 tygodni. Wszyscy pacjenci uczestniczyli uprzednio w badaniu LINC4 — międzynarodowym badaniu klinicznym III fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa osilodrostatu u pacjentów z chorobą Cushinga.

Publikacja dostarcza przekonujących dowodów na wysoką skuteczność terapii oraz istotną wartość kliniczną osilodrostatu w długoterminowym leczeniu choroby Cushinga, zwłaszcza u pacjentów z utrzymującą się hiperkortyzolemią po leczeniu operacyjnym. Do najważniejszych osiągnięć pracy należy zaliczyć wykazanie trwałej kontroli hiperkortyzolemii, a także równoczesnej poprawy parametrów metabolicznych, co ma niewątpliwie istotne znaczenie dla dalszego rokowania chorych.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że praca została osadzona w realiach codziennej praktyki klinicznej, co zwiększa jej walor aplikacyjny i czyni przedstawione wyniki szczególnie cennymi z perspektywy podejmowania decyzji terapeutycznych. Autorzy trafnie wskazują również najważniejsze problemy związane z bezpieczeństwem leczenia, akcentując konieczność właściwej modyfikacji dawkowania oraz ścisłego monitorowania terapii, zwłaszcza w kontekście ryzyka wtórnej niewydolności nadnerczy oraz potencjalnego wpływu leczenia na dynamikę guza przysadki.

Istotnym uzupełnieniem przedstawionej analizy jest omówienie szczegółowego przebiegu choroby oraz leczenia farmakologicznego u trzech wybranych pacjentów. Nadaje to pracy dodatkowy walor praktyczny, pozwalając pełniej ukazać złożoność postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych.

Na szczególne wyróżnienie zasługuje ponadto fakt, że Doktorant konsekwentnie posługuje się aktualną nomenklaturą zgodną z klasyfikacją WHO z 2022 roku, uwzględniającą współczesne ujęcie guzów przysadki wydzielających ACTH jako guzów neuroendokrynnych przysadki, a nie — jak w dotychczasowej terminologii — gruczolaków przysadki.

Omawiana publikacja stanowi wartościowy wkład w optymalizację długoterminowego leczenia farmakologicznego choroby Cushinga oraz dostarcza cennych i praktycznie użytecznych wskazówek dla klinicystów.

Druga publikacja, mająca formę opisu przypadku, przedstawia pacjentkę z ciężką hiperkortyzolemią o niejednoznacznej etiologii ACTH-zależnej, u której zastosowano nowatorską strategię terapeutyczną opartą na skojarzonym podawaniu etomidatu i osilodrostatu. Takie postępowanie umożliwiło szybkie opanowanie hiperkortyzolemii przy równoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa leczenia, dzięki precyzyjnemu, dynamicznemu i wzajemnie skorelowanemu dostosowywaniu dawek obu leków.

Na szczególne wyróżnienie zasługuje zaproponowany przez Autorów schemat postępowania terapeutycznego, który według dostępnej literatury nie był dotychczas opisywany.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że opis kazuistyczny, z natury rzeczy, ogranicza możliwość szerszego uogólniania przedstawionych obserwacji. Nie umniejsza to jednak istotnego znaczenia poznawczego i praktycznego tej pracy, zwłaszcza w kontekście postępowania z chorymi wymagającymi pilnej i skutecznej kontroli ciężkiej hiperkortyzolemii.

W trzeciej publikacji, mającej postać pracy oryginalnej opartej na retrospektywnej analizie materiału własnego macierzystej Kliniki, przedstawiono wyniki leczenia farmakologicznego siedmiu pacjentów z ciężką hiperkortyzolemią. Praca podejmuje niezwykle istotny i aktualny problem kliniczny dotyczący postępowania w stanach ciężkiej, bezpośrednio zagrażającej życiu hiperkortyzolemii, rozwijającej się w większości analizowanych przypadków w przebiegu zespołu ektopowego wydzielania ACTH. Ocenie poddano skuteczność wlewu etomidatu w małej dawce, stosowanego zarówno w terapii sekwencyjnej, jak i w skojarzeniu z osilodrostatem.

Do najważniejszych osiągnięć pracy należy wykazanie, że etomidat podawany bez dawki nasycającej pozwala na szybkie i skuteczne opanowanie hiperkortyzolemii oraz prowadzi do poprawy towarzyszących jej zaburzeń metabolicznych. Na szczególne podkreślenie zasługuje korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa tej terapii, zwłaszcza w grupie chorych wymagających pilnego wdrożenia leczenia.

Niewątpliwym walorem praktycznym publikacji jest wykazanie możliwości prowadzenia terapii etomidatem poza oddziałem intensywnej terapii, w warunkach sali intensywnego nadzoru internistycznego, co ma istotne znaczenie kliniczne i organizacyjne.

Istotnym osiągnięciem pracy jest przedstawienie największej dotychczas grupy pacjentów leczonych etomidatem w postaci emulsji lipidowej, a uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność tej postaci leku oraz wskazują na jej korzystny profil bezpieczeństwa.

Publikacja wnosi istotny wkład do praktyki klinicznej, wskazując na rolę etomidatu jako skutecznej terapii ratunkowej i pomostowej oraz proponując racjonalny model przejścia do leczenia osilodrostatem.

Publikacja 4 stanowi, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, pierwszą w Polsce analizę poświęconą ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pasireotydu LAR u sześciu

pacjentów z chorobą Cushinga w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Za szczególnie cenne należy uznać wykazanie przydatności tej terapii u ściśle określonej grupy pacjentów, zwłaszcza chorych z łagodniejszą postacią hiperkortyzolemii, co ma bezpośrednie znaczenie dla bardziej precyzyjnej kwalifikacji do leczenia. Na podkreślenie zasługuje również wskazanie, że korzyści z terapii nie ograniczają się wyłącznie do kontroli biochemicznej choroby, lecz obejmują także poprawę wybranych parametrów klinicznych i metabolicznych. Istotnym elementem pracy pozostaje ponadto rzetelna ocena bezpieczeństwa leczenia, zwłaszcza w odniesieniu do hiperglikemii jako najczęstszego działania niepożądanego, które nie stanowiło zasadniczego ograniczenia terapii. Dodatkową wartość pracy stanowi wskazanie potencjalnych kierunków dalszych badań, w tym znaczenia patogennego wariantu genu *USP8* jako możliwego markera predykcyjnego odpowiedzi na leczenie, co otwiera perspektywę dalszej personalizacji terapii.

W końcowej części rozprawy Doktorant przedstawił **6 wniosków**, które są zgodne z postawionymi założeniami i celem pracy, spójne z zaprezentowanymi wynikami oraz istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej.

Doktorant właściwie określił miejsce osilodrostatu w leczeniu zarówno przewlekłej, jak i ciężkiej hiperkortyzolemii oraz podkreślił szczególną rolę etomidatu jako terapii ratunkowej. Na uznanie zasługuje również trafne określenie roli pasireotydu LAR w postępowaniu terapeutycznym, z podkreśleniem, że leczenie to jest szczególnie przydatne u chorych spełniających określone kryteria kliniczne i biochemiczne. Warto przy tym zauważyć, że interesującym kierunkiem przyszłych badań mogłaby być ocena znaczenia statusu zmiany patogenicznej w genie *USP8* jako potencjalnego markera odpowiedzi na leczenie pasireotydem. Na szczególne podkreślenie zasługuje również akcentowanie potrzeby indywidualizacji terapii, co świadczy o dojrzałym i praktycznym podejściu do problematyki leczenia zespołu Cushinga.

Przedstawiona rozprawa wnosi istotny wkład poznawczy i aplikacyjny do dziedziny endokrynologii, w zakresie optymalizacji leczenia farmakologicznego zespołu Cushinga w warunkach praktyki klinicznej.

IV. WNIOSKI KOŃCOWE

W podsumowaniu mojej recenzji stwierdzam, że Doktorant lek. Łukasz Działach potwierdził umiejętność samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych, prawidłowo gromadził dane oraz prawidłowo dobrał i zastosował metody statystyczne, które pozwoliły na uzyskanie oryginalnych wyników i sformułowanie wniosków, które odpowiadają założonym celom dysertacji.

Warto podkreślić, że wszystkie prace Doktoranta zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach indeksowanych w bazie Journal Citation Reports, a jego dorobek naukowy obejmuje również inne publikacje o wysokiej punktacji według obowiązującego wykazu czasopism naukowych oraz wysokim współczynnikiem Impact Factor.

Przedstawiona do mojej oceny rozprawa doktorska lek. Łukasza Działacha spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. 2018 poz. 1668) stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie Pana lek. Łukasza Działacha do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, mając na uwadze wysoką wartość merytoryczną rozprawy, publikacje w znaczących czasopismach naukowych oraz jej istotny potencjał aplikacyjny w praktyce klinicznej, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku,

Dr hab. n. med. Elżbieta Moszczyńska