



Prof. dr hab. n. med. Renata Świątkowska-Stodulska
Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-210 Gdańsk, ul. Skłodowskiej-Curie 3a

akceptuje
B. Jankowski

Gdańsk, 10.02.2026

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Łukasza Działacha

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

Promotor: prof. dr hab. n. med. Przemysław Witek

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska została zrealizowana w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Doktorant za temat swoich badań wybrał ocenę zastosowania nowoczesnej farmakoterapii w ACTH-zależnej hiperkortyzolemii.

Rozprawa doktorska lekarza Łukasza Działacha podejmuje niezwykle ważny i bardzo aktualny temat, zarówno z naukowego, jak i praktycznego punktu widzenia. Diagnostyka i leczenie zespołu Cushinga, zwłaszcza jego ACTH-zależnej postaci, stanowi jedno z największych wyzwań endokrynologicznych. Trudności w prowadzeniu pacjentów z aktywną endogenną hiperkortyzolemią są powszechnie znane nawet doświadczonym specjalistom w dziedzinie endokrynologii. Dlatego podjęcie tego niełatwego tematu jest jak najbardziej wskazane i uzasadnione.

Na osiągnięcie naukowe lekarza Łukasza Działacha, stanowiące podstawę postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, składa się cykl czterech spójnych tematycznie publikacji naukowych opublikowanych w czasopiśmie z listy Journal Citation Reports:

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*



terapeutycznych tej jednostki chorobowej, ze szczególnym uwzględnieniem farmakoterapii. Ta część pracy dowodzi dobrej znajomości badanego tematu i w pełni uzasadnia sformułowanie celu i założeń pracy.

Głównym celem doktoranta było przedstawienie skuteczności oraz bezpieczeństwa nowoczesnych terapii farmakologicznych stosowanych u pacjentów z ACTH-zależną hiperkortyzolemią ze szczególnym uwzględnieniem możliwości wykorzystania terapii w praktyce klinicznej, biorąc pod uwagę aktywność i stopień ciężkości hiperkortyzolemii, choroby współistniejące oraz tolerancję i działania niepożądane farmakoterapii. Doktorant w ramach retrospektywnej analizy ocenił efekty leczenia osilodrostatem, pasyreotydem LAR a w ciężkich postaciach hiperkortyzolemii-etomidatem oraz terapii skojarzonej etomidatem i osilodrostatem.

Cykl prac otwiera artykuł „*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*”, w której doktorant przeprowadził retrospektywną analizę długoterminowych efektów terapii osilodrostatem u sześciu pacjentów z nawrotową lub przetrwałą chorobą Cushinga. Zastosowanie tego nowego inhibitora steroidogenezy pozwoliło osiągnąć kontrolę biochemiczną choroby, uzyskać remisję objawów hiperkortyzolemii a co za tym idzie poprawę jakości życia u leczonych pacjentów. Co więcej, u wszystkich chorych obserwowano poprawę parametrów kardiometabolicznych. Wartość merytoryczną przeprowadzonej analizy podnosi przedstawienie i omówienie potencjalnych działań niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem, takich jak hipokortyzolemia, akumulacja androgenów czy potencjalne ryzyko wzrostu guza przysadki.

W kolejnych dwóch pracach cyklu zatytułowanych: „*Cushing's syndrome: a combined treatment with etomidate and osilodrostat in severe life-threatening hypercortisolemia*” oraz „*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*” doktorant ocenił skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania etomidatu oraz terapii łączonej: etomidatu i osilodrostatu u pacjentów z ciężką postacią hiperkortyzolemii ACTH-zależnej, głównie w przebiegu ektopowej produkcji ACTH. Obserwacje poczynione przez doktoranta potwierdzają, iż zastosowanie etomidatu w ciężkich postaciach zespołu Cushinga jest bardzo skuteczne, pozwalające na szybką redukcję kortyzolemii przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Terapia skojarzona etomidatem



i osilodrostatem stanowi wartościową alternatywę u pacjentów z zagrażającym życiu ciężkim przebiegiem choroby, zwłaszcza gdy monoterapia jest niewystarczająca.

W ostatniej pracy przedstawionego cyklu *“Real-World Experience with Pasireotide-LAR in Cushing’s Disease: Single-Center 12-Month Observational Study”* doktorant dokonuje retrospektywnej analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii pasyreotydem LAR u ośmiu pacjentów z przetrwałą lub nawrotową chorobą Cushinga. U 4 pacjentów leczenie zostało przerwane z powodu braku długoterminowej biochemicznej kontroli choroby. Co ciekawe, nawet u pacjentów, u których nie uzyskano remisji w trakcie terapii, obserwowano poprawę wybranych parametrów metabolicznych. Poczynione przez doktoranta analizy potwierdzają, iż zastosowanie tej farmakoterapii jest odpowiednie dla wybranej grupy pacjentów z łagodną postacią choroby.

Sześć wniosków wynikających z opublikowanych prac stanowi podsumowanie wyników. Wnioski te są zgodne z postawionym celem i założeniami pracy.

Moja drobna uwaga dotyczy jedynie procentowego udziału poszczególnych autorów w tworzeniu pracy. W mojej opinii trudno jest oszacować udział w pracy na 2,5%.

W związku z klinicznym charakterem pracy, nasuwa się pytanie: Czy doktorant uczestniczył osobiście w prowadzeniu opisanych pacjentów?

W podsumowaniu pragnę podkreślić, iż przedstawiony mi do oceny cykl publikacji oceniam pozytywnie. Pełnoobjawowa hiperkortyzolemia należy do chorób rzadkich a przeprowadzone i opublikowane przez doktoranta analizy dotyczą nowych grup leków, dlatego cykl prac uważam za bardzo wartościowy pomimo małej liczby pacjentów poddanych analizie w poszczególnych publikacjach. Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska została dobrze zaplanowana i przeprowadzona. Stanowi ona wartościowy wkład w rozwój wiedzy w zakresie leczenia ACTH-zależnej hiperkortyzolemii. Doktorant wykazał się dobrym przygotowaniem merytorycznym, umiejętnością formułowania problemów i założeń oraz wyborem odpowiednich narzędzi badawczych. Dodatkowo, znaczenie przedłożonych publikacji podnosi fakt, iż są to pierwsze opracowania, dotyczące stosowania leków nowej generacji w leczeniu hiperkortyzolemii u polskich pacjentów. Co więcej, niniejsza rozprawa doktorska była realizowana w ośrodku eksperckim o dużym doświadczeniu



w prowadzeniu pacjentów z tą niezwykle trudną endokrynopatią, a poczynione obserwacje i analizy są niesłychanie ważne dla innych ośrodków endokrynologicznych.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa lekarza Łukasza Działacha zatytułowana „*Personalizacja leczenia w ACTH-zależnym zespole Cushinga- ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowoczesnych terapii farmakologicznych*” spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (DZ.U.2018, poz. 1668).

Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie lekarza Łukasza Działacha do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na bardzo istotny aspekt kliniczny pracy oraz spełnienie wymogu uchwały nr 238/2025 r. Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (doktorant jest pierwszym autorem prac opublikowanych w czasopismach z Q1 oraz z Q2) wnoszę o wyróżnienie przedłożonej mi do recenzji rozprawy.

L. Sniadowski - Stodulski