

Warszawa, 19.03.2024

Dr hab. Magdalena Rosińska, prof. NIO-PIB
Zakład Matematyki Onkologicznej
Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie
– Państwowego Instytutu Badawczego
Ul. W.K. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Ocena dorobku naukowego

Dr Florentino Luciano Caetano dos Santos

w związku z wnioskiem o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora
habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki
medyczne

Jednostka organizacyjna przeprowadzająca postępowanie habilitacyjne:

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie – Państwowy Instytut Badawczy

1. Wykształcenie i przebieg kariery zawodowej / Sylwetka kandydata

Dr Caetano dos Santos odebrał wykształcenie wyższe w dziedzinie bioinżynierii uzyskując tytuł licencjata w tej dziedzinie w 2009 nadany przez Universidade Católica Portuguesa w Porto w Portugalii. Następnie, w 2011 uzyskał tytuł magistra w dziedzinie inżynierii biomedycznej nadany przez ten sam podmiot. W trakcie studiów magisterskich odbył sześciomiesięczny staż w ramach stypendium ERASMUS+ na Tampere University of Technology, w Tampere w Finlandii. Kontynuacja współpracy z Uniwersytetem w Tampere zaowocowała ukończeniem tam studiów doktoranckich w 2018 r. i zdobyciem tytułu doktora nauk biomedycznych i inżynierii biomedycznej. Rozprawa doktorska pt. *“Automatic evaluation of carotid stenosis based on computed tomography angiography [pol. Automatyczna ocena stenozы tętnic szyjnych w oparciu o angio-TK]”* została napisana pod kierunkiem Prof. Hannu Eskola (promotor główny) oraz promotorów pomocniczych: Prof. Juha Salenius, Dr Michelangelo Paci.

Po uzyskaniu stopnia doktora w latach 2018-2020 Dr Caetano dos Santos kontynuował prace badawcze dotyczące zastosowania zaawansowanych technik analitycznych w zakresie obrazowania i opracowywania narzędzi diagnostycznych, w ramach stażu podoktorskiego (post-doc) w Laboratory of Applied Photonics Devices (LAPD), École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Lozanna, Szwajcaria oraz jako specjalista ds. obrazowania w Infection and Immunity Lab, Institute for Research in Biomedicine (IRB), Bellinzona, Szwajcaria. W 2018-2019 roku odbył również staż (visiting researcher) w Epidemiology Department, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Stany Zjednoczone, co było początkiem rozwoju

naukowego w dziedzinie epidemiologii. Należy podkreślić, że wcześniejsze doświadczenie zawodowe habilitanta i jego wykształcenie, a także odbyte w późniejszym okresie szkolenia (w 2021 Training on Population-Based Cancer Registration - European Accreditation Council for Continuing Medical Education, Cluj Napoca, Rumunia; w 2020 Introduction to Python for Health Researchers - Doctoral Programme in Epidemiology, Karolinska Institutet, Sztokholm, Szwecja; w 2019 Introduction to Machine Learning for Epidemiologists - National Institute for General Medical Sciences, USA & Columbia University Mailman School of Public Health, Nowy Jork, Stany Zjednoczone) dały mu głęboką wiedzę w zakresie biostatystyki, nowoczesnych technik analitycznych, sztucznej inteligencji. Są to we współczesnej epidemiologii bardzo cenne umiejętności, biorąc pod uwagę rozwój dziedziny w kierunkach wykorzystania dużych zbiorów danych, pochodzących z różnych źródeł, również a może szczególnie, danych ze źródeł wtórnych. Praca z danymi (data science) jest obecnie ważną częścią dziedziny. W tym nurcie warto podkreślić współpracę habilitanta od 2018 r. w projekcie Global Burden of Disease, projekcie niezwykle istotnym dla zdrowia publicznego na całym świecie, którego wyniki są podstawą podejmowania wielu strategicznych decyzji w zdrowiu globalnym.

W latach 2021-2022 dr Caetano dos Santos pracował jako specjalista ds. analiz biostatystycznych i sztucznej inteligencji w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN), działającym na terenie Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ale o zasięgu ogólnopolskim. Analizy dokonane w trakcie tej pracy stały się podstawą cyklu prac będącego osiągnięciem naukowym habilitanta. Miał on również wkład w powstanie wykorzystującego nowoczesne technologie krajowego rejestru nowotworów uczestnicząc w projekcie „Budowa nowoczesnej platformy gromadzenia i analizy danych z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz onkologicznych rejestrów narządowych, zintegrowanej z bazami świadczeniodawców leczących choroby onkologiczne (e-KRN+)”. Brał również udział w pracach metodologicznych grup roboczych European Network of Cancer Registries.

Od 2022 r. pracuje w Centrum Badawczo-Rozwojowym firmy Astra Zeneca (Centralized monitoring, AstraZeneca Pharma Poland w Warszawie) na stanowisku starszego eksperta ds. naukowej analizy danych klinicznych w AstraZeneca,

Podsumowując dotychczasowa kariera dr cechuje się dużym międzynarodowym doświadczeniem i zróżnicowaniem tematyki, która jednak w ostatnich latach skoncentrowała się wokół metod analitycznych w epidemiologii w zastosowaniu do analiz danych rejestrowych a następnie projektowania protokołów badań klinicznych (epidemiologia kliniczna). Habilitant wykazał się dużą łatwością w wykorzystywaniu nabytych wcześniej, nawet w nieco innej dziedzinie, umiejętności, do stworzenia własnego dojrzałego warsztatu badawczego.

2. Ocena osiągnięcia naukowego zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2b Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.)

Na osiągnięcie naukowe dr Caetano dos Santos składa się cykl pięciu prac opatrzonych wspólnym tytułem „Wskaźniki przeżycia chorych na nowotwory w Polsce na przestrzeni ostatnich dwóch dekad: seria ogólnopolskich badań obejmujących ponad 1.2 miliona pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego”:

1. Caetano Dos Santos FL, Wojciechowska U, Michalek IM, Didkowska J. Progress in cancer survival across last two decades: A nationwide study of over 1.2 million Polish patients diagnosed with the most common cancers. *Cancer Epidemiol.* 2022 Jun;78:102147. doi: 10.1016/j.canep.2022.102147.
2. Caetano Dos Santos FL, Michalek IM, Wojciechowska U, Didkowska J. Changes in the survival of patients with breast cancer: Poland, 2000-2019. *Breast Cancer Res Treat.* 2023 Feb;197(3):623-631. doi: 10.1007/s10549-022-06828-5.
3. Caetano Dos Santos FL, Michalek IM, Wojciechowska U, Didkowska J. Favorable changes in the survival of patients with cancers of digestive organs - Poland, 2000-2019. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2023 May 1;35(5):541-549. doi: 10.1097/MEG.0000000000002540.
4. Caetano Dos Santos FL, Wojciechowska U, Michalek IM, Didkowska J. Survival of patients with cancers of the female genital organs in Poland, 2000-2019. *Sci Rep.* 2023 May 25;13(1):8473. doi: 10.1038/s41598-023-35749-6.
5. Caetano Dos Santos FL, Michalek IM, Wojciechowska U, Didkowska J, Walewski J. Improved survival of Burkitt lymphoma/leukemia patients: observations from Poland, 1999-2020. *Ann Hematol.* 2022 May;101(5):1059-1065. doi: 10.1007/s00277-022-04758-2.

Prace ukazały się w latach 2022 – 2023, w rozpoznawalnych czasopismach indeksowanych na liście filadelfijskiej, plasujących się w Q2 lub Q1-Q2, zależnie od dyscypliny, w rankingu Scimago. Sumaryczny Impact Factor głównego osiągnięcia naukowego wyniósł 16.6, a łączna liczba punktów MNISW/MEiN – 490.

We wszystkich pracach wchodzących w skład osiągnięcia Habilitant jest pierwszym autorem (w dwóch również korespondencyjnym) z wiodącą rolą w zarówno w zakresie zaprojektowania i realizacji badań, jak i napisania manuskryptów. Prace powstały we współpracy z zespołem Krajowego Rejestru Nowotworów, Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego.

Cykl prac ma charakter epidemiologiczny badający ewolucję wybranych wskaźników (odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych, wskaźniki przeżycia netto, utracone lata życia, standaryzowany stosunek umieralności) dla wybranych nowotworów w Polsce w ciągu ostatnich dwóch dekad.

Wskaźniki te zostały zastosowane jako miary skuteczności działań mających na celu poprawę sytuacji epidemiologicznej oraz obciążenia chorobami onkologicznymi w przeszłości, w tym postępów w diagnostyce, leczeniu i opiece nad pacjentami, które pozytywnie wpłynęły na przeżycie pacjentów onkologicznych. Uzyskane wyniki dostarczają również bazowych wartości wskaźników stosowanych do oceny wdrażanej od 2020 r. Narodowej Strategii Onkologicznej. Z uwagi na fakt, że prace bazują na danych z Krajowego Rejestru Nowotworowego, podobne analizy będzie można powtarzać cyklicznie na potrzeby oceny wpływu Strategii, a także innych prowadzonych obecnie działań w obszarze onkologii. Należy zaznaczyć, że prognozuje się zwiększone obciążenie społeczne nowotworami z uwagi na przemiany demograficzne związane ze starzeniem się populacji, ale także trendami w stylu życia. W związku z tym zarówno na poziomie krajowym jak i Unii Europejskiej wdrażanych jest obecnie szereg działań mających na celu zapobieganie nowotworom, wczesne rozpoznania, poprawę dostępu do diagnostyki i leczenia oraz poprawę jakości świadczeń. Kluczowe inicjatywy to Europe's Beating Cancer Plan 2021-2025 na poziomie Unii Europejskiej, a na poziomie krajowym Narodowa Strategia Onkologiczna 2020-2030, w tym wdrożenie Krajowej Sieci Onkologicznej mającej na celu poprawę dostępu do wysokiej jakości opieki dla pacjentów onkologicznych. Poprawa przeżyć całkowitych jest istotnym miernikiem realizacji tych działań, a wypracowana przez Habilitanta metodologia pozwoli na ich właściwą ocenę.

Ponadto uzyskane przez Habilitanta wyniki mogą również stanowić punkt odniesienia dla prac klinicznych retrospektywnych i badań klinicznych z podobnymi punktami końcowymi.

Przechodząc do omówienia poszczególnych prac, w Publikacji 1 pt. „*Progress in cancer survival across last two decades: A nationwide study of over 1.2 million Polish patients diagnosed with the most common cancers*” autorzy przedstawiają wskaźniki przeżyć 5-letnich dla najczęściej występujących nowotworów tj. raka płuc, piersi, prostaty, okrężnicy, odbytnicy, jajnika, szyjki macicy i czerniaka skóry. Praca zasługuje szczególnie na uwagę, w związku z liczbą pacjentów poddanych analizie – było to 1 288 944 chorych, a także rygorystyczną metodologią statystyczną. W pracy posłużono się standaryzowanymi 5-letnimi wskaźnikami przeżycia netto. Wskaźnik przeżycia netto bierze pod uwagę umieralność niezależną od nowotworów i jest właściwszą miarą przy badaniu nowotworów, które udaje się kontrolować, zwłaszcza jeśli dotyczą starszej populacji, gdyż w tej sytuacji umieralność niezwiązana z nowotworem ma duży wpływ na wskaźnik przeżycia całkowitego. Dodatkowo zastosowano wagi przyjęte jako międzynarodowy standard (International Cancer Survival Standard), co umożliwia porównywalność z innymi krajami.

Autorzy wykazali poprawę 5-letnich przeżyć netto dla wszystkich analizowanych nowotworów pomiędzy latami 2000-2004 i 2015-2018, z tym, że największy wzrost przeżywalności odnotowano w przypadku raka prostaty (14,6 pkt. proc. [pp]; z 70,6% do 85,2%), a najniższy w przypadku raka płuc (4,5 p.p.; z 13,3% do 17,8%)). W latach 2015–2018 standaryzowane 5-letnie przeżycia netto wyniosły 85,2% (95% CI = 84,6% do 85,8%) w przypadku raka prostaty, 80,0% (79,5% do 80,4%) dla raka piersi, 77,3% (76,4% do 78,1%) dla czerniaka, 58,5% (57,5% do 59,5%) dla raka szyjki macicy, 57,9% (57,3% do 58,5%) dla raka okrężnicy, 52,1% (51,3%

do 52,9%) dla raka odbytnicy, 43,3% (42,4% do 44,3%) dla raka jajnika, i 17,8% (17,4% do 18,1%) w przypadku raka płuc. Wskaźniki te były gorsze od notowanych w krajach Europy północnej i/lub zachodniej szczególnie dla raka prostaty, raka szyjki macicy i czerniaka. Autorzy postulują, że różnice te można wyjaśnić dostępem do profilaktyki wtórnej i diagnostyki, szczególnie w przypadku raka szyjki macicy, oraz różnic w dostępności do nowoczesnego leczenia. Interesującym zaobserwowanym zjawiskiem są systematycznie lepsze przeżycia netto wśród kobiet niż wśród mężczyzn, szczególnie w przypadku czerniaka i raka płuca. Trzeba tu podkreślić, że w przypadku przeżyć całkowitych mogłoby tu mieć wpływ zróżnicowanie ogólnie średniej oczekiwanej długości życia pomiędzy kobietami a mężczyznami, co jednak nie jest problemem dzięki zastosowaniu w pracy estymatora Pohar Perme'a przeżycia netto.

Temat zróżnicowania wskaźników przeżycia całkowitego pomiędzy kobietami a mężczyznami w przypadku raka piersi został pogłębiony w Publikacji 2 cyklu pt. „*Changes in the survival of patients with breast cancer: Poland, 2000–2019*”. Celem głównym badania było oszacowanie przeżywalności raka piersi w Polsce w latach 2000–2019. Autorzy posłużyli się ponownie wskaźnikiem 5- i 10-letniego przeżycia netto, wyliczając również medianę czasu przeżycia, utracone lata życia (YLL) i standaryzowany współczynnik umieralności. Analizie poddano łącznie 315 278 pacjentów. Szczególnie wartościowa jest analiza przeżyć w przypadku raka piersi u mężczyzn. Z uwagi na rzadkie występowanie tego nowotworu wśród mężczyzn analizowane w literaturze grupy z reguły są niewielkie, natomiast wykorzystanie Krajowego Rejestru umożliwiło analizę ponad 2300 przypadków.

W analizowanym okresie dwudziestu lat, 2000-2019, liczbę utraconych lat życia z powodu raka piersi oszacowano na 1 592 648. Z uwagi na wykorzystanie danych z rejestru, a więc w założeniu wszystkie rozpoznania raka piersi w kraju, oszacowanie to obrazuje rzeczywiste obciążenie chorobą w naszym kraju. W tym kontekście warto zwrócić uwagę na wiek referencyjny. Przedstawiona w pracy kalkulacja YLL zakłada jako wiek referencyjny średnie oczekiwane trwanie życia przy urodzeniu w latach 1950 – 2019 (67.4 lata dla mężczyzn i 74.9 lata dla kobiet). Nie jest do końca jasne dlaczego wybrano właśnie taką wartość, typowo wybiera się albo wiek 80, albo bierze się pod uwagę oczekiwane dalsze trwanie życia od wieku diagnozy. Trzeba zauważyć, że przy takich założeniach oszacowana liczba YLL byłaby jeszcze wyższa. Podobnie jak w Publikacji 1 w badanym okresie wystąpił istotny wzrost 5-letniego przeżycia netto. Pomiędzy okresem 2000-2004 a 2015-2019 było to o 7.32 punkty procentowe u kobiet i 5.55 u mężczyzn. Interesujący jest fakt, że nie znaleziono żadnego punktu zmiany trendu w przypadku przeżyć netto wśród kobiet. Wydawałoby się, że pojawianie się nowych opcji terapeutycznych znajdzie odzwierciedlenie w widocznej zmianie trendu, jak widać jednak poprawa następuje stopniowo, co być może można przypisać optymalizacji leczenia przez dłuższy okres już po wdrożeniu nowej opcji / schematu leczenia.

Poza trendem w czasie analizowano wpływ wieku w momencie diagnozy i płci na wskaźniki przeżycia netto. Wykazano, że wskaźniki przeżycia netto były istotnie wyższe wśród kobiet niż wśród mężczyzn (5-letni NS: 77,33% dla kobiet i 65,47% dla mężczyzn), a związek z wiekiem

w momencie rozpoznania nie był istotny statystycznie. Na uznanie zasługuje posłużenie się wielkością efektu, a nie samą istotnością statystyczną, która rzeczywiście w przypadku analiz na tak licznych próbach może wskazywać na efekty nieistotne klinicznie.

Publikacja 3 pt. *“Favorable changes in the survival of patients with cancers of digestive organs – Poland, 2000–2019”* z kolei pogłębia analizę Publikacji 1 w zakresie nowotworów układu pokarmowego, w tym raka przełyku, żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego, odbytu, wątroby, dróg żółciowych, pęcherzyka żółciowego i trzustki. Podobnie jak w Publikacji 1 Autorzy posłużyli się wskaźnikami przeżyć netto standaryzowanymi na wiek, a także wskaźnikiem utraconych lat życia wyliczonymi nad podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów. Zastosowana metodyka była zbliżona do metodyki w Publikacji 2 i także tej publikacji dotyczy uwaga odnośnie wieku referencyjnego przy obliczaniu YLL. Natomiast niewątpliwą wartością publikacji jest liczebność analizowanych grup: w 2000–2019 uwzględniono 24 043 przypadków raka przełyku, 95 937 przypadków raka żołądka, 4 837 - raka jelita cienkiego, 297 916 - raka jelita grubego, 5 123 - raka odbytu, 22 683 - raka wątroby, 27 880 - raka pęcherzyka żółciowego i 56 452 - raka trzustki. Łącznie nowotworom tym w okresie 2000–2019 można przypisać 3 178 934 YLL, jest to zatem grupa nowotworów niezwykle istotna z punktu widzenia zdrowia publicznego. Dzięki standaryzacji na wiek i zastosowania przeżycia netto można bezpośrednio porównać trendy przeżycia w tej dość zróżnicowanej grupie. W przypadku nowotworów źle rokujących, o 5-letnim przeżyciu netto < 20% (rak przełyku, żołądka, trzustki, wątroby, pęcherzyka żółciowego) poprawa wskaźnika 5-letniego wskaźnika przeżycia netto w ciągu ostatnich 2 dekad była niewielka +1-2 punktów procentowych, z wyjątkiem raka żołądka (+7.6 pp). Wskaźniki przeżycia w przypadku tych nowotworów są zbliżone do notowanych w innych krajach. W konsekwencji niekorzystnego rokowania najwyższy standaryzowany współczynnik umieralności, w odniesieniu do populacji ogólnej Polski, zaobserwowano w przypadku raka przełyku i trzustki (odpowiednio 23,9, 23,5–24,2 i 26,4, 26,2–26,6). W przypadku nowotworów jelita cienkiego, jelita grubego i odbytu nastąpiła większa poprawa wskaźników przeżycia netto, jednakże wartości tych wskaźników pozostają nadal niższe niż w krajach skandynawskich czy Europy zachodniej. Ponownie wskaźniki przeżycia były wyższe u kobiet niż u mężczyzn, z wyjątkiem raka pęcherzyka żółciowego. Co jednak ciekawe współczynnik ryzyka (HR) kobiet do mężczyzn różnił się istotnie w zależności od nowotworu od 0,68 dla raka odbytu do 0,94 dla raka wątroby, co może stanowić punkt wyjścia do postawienia hipotezy dotyczącej możliwych przyczyn tych różnic, które nie są do końca wyjaśnione.

Publikacja 4 pt. *“Survival of patients with cancers of the female genital organs in Poland, 2000–2019”* z kolei przedstawia szczegółowe wyniki wskaźników przeżyć dla nowotworów żeńskich narządów płciowych: raka sromu, pochwy, szyjki macicy, trzonu macicy i jajnika. W metodologii podobnie jak poprzednio zastosowano wskaźnik 5- i 10-cioletnich przeżyć całkowitych netto, wskaźnik utraconych lat życia i model proporcjonalnego ryzyka Cox’a. Analizie poddano łącznie 231 925 przypadków zdiagnozowanych w latach 2000 – 2018 i obserwowanych do końca 2019 r., w tym 58 099 przypadków raka szyjki macicy; 96 866

przypadków raka trzonu macicy i 64 461 raka jajnika. W ostatnim okresie analizy, tj. 2015–2019, wskaźnik 5-letniego przeżycia netto wyniósł 59,5% (95% CI 59,1–60,0%): w przypadku raka sromu odsetek ten wyniósł 53,8% (95% CI 51,6–55,9%), raka pochwy 38,3% (34,0–42,6%), raka szyjki macicy 56,9% (56,1–57,7%), trzonu macicy 76,0% (75,4–76,7%), raka jajnika 41,3% (40,4–42,1%), a w przypadku pozostałych nowotworów żeńskich narządów płciowych (OUFGO) - 39,0% (35,0–43,0%). Wskaźnik przeżycia netto zwiększał się w analizowanym okresie, choć wzrosty były dość niewielkie. Najwyraźniejszą poprawę 5-letniego przeżycia całkowitego netto zaobserwowano dla raka jajnika (5,6 p.p. [z 35,7 do 41,3%]), a następnie na raka szyjki macicy (4,2 p.p. (od 52,7 do 56,9%). Pomimo poprawy wskaźniki przeżycia dla niektórych nowotworów z tej grupy pozostają na poziomie dużo niższym niż w krajach zachodniej i północnej Europy. Problemатyczne jest zwłaszcza dużo gorsze przeżycie dla raka szyjki macicy (– 16,2 p.p. w porównaniu z Finlandią, – 25,1 p.p. w porównaniu z Norwegią, –10,1% w porównaniu z Niemcami). W Polsce odnotowano również wyższy standaryzowany współczynnik umieralności (SMR) z powodu raka szyjki macicy w stosunku do innych badań międzynarodowych (9.7 vs 4.9). W analizowanym okresie rak szyjki macicy spowodował 673 948 utraconych lat życia. Biorąc pod uwagę wysiłki związane z poprawą profilaktyki pierwotnej (szczepienia p/w HPV) i wtórnej (programy badań przesiewowych) raka szyjki macicy przedstawione w pracy kompleksowe dane dotyczące występowania i przeżywalności pacjentek z rakiem szyjki macicy powinny zostać wykorzystane przez decydentów, również do analiz ekonomicznych opłacalności poszczególnych interwencji.

Publikacja 5 pt. *“Improved survival of Burkitt lymphoma/leukemia patients: observations from Poland, 1999–2020”* z kolei wykorzystuje dane z Krajowego Rejestru Nowotworów do oceny przeżycia polskich pacjentów chorych na chłoniaka/białaczkę Burkitta (BL) zdiagnozowanych pomiędzy 1999 i 2017. Metodologia statystyczna jest tu standardowa, obejmując wskaźniki 3- i 5-letniego przeżycia całkowitego, krzywe Kaplana-Meiera i model Cox’a. Jest to jednak unikatowe opracowanie pod względem opisu grupy pacjentów w różnym wieku, w tym pediatrycznych, nastolatków – młodych dorosłych (AYA) oraz dorosłych, łącznie prawie 1000 pacjentów (937 przypadków BL, w tym 654 mężczyzn i 283 kobiety). Ciekawe są również obserwacje epidemiologiczne – m.in. opis występowania BL według wieku i płci, w którym wśród kobiet występują dwa piki zamiast spodziewanych trzech i w których, nietypowo zapadalność wśród mężczyzn jest niższa niż wśród kobiet w grupie dorosłych powyżej 40 roku życia. Najważniejszym wynikiem jest jednak ustalenie znacznej poprawy w zakresie przeżycia całkowitego w analizowanym okresie. Pomiędzy okresami 1999–2005 a 2015–2017, 3-letni OS zmienił się z 56,0% (95% CI 50,4 do 62,2%) do 73,8% (68,1 do 80,0%), a 5-letni OS wzrósł z 53,8% (48,2 do 60,0%) do 73,0% (67,1 do 79,3%). Co więcej uwidoczniły się dwa punkty zmiany trendu w 2005 i 2015 roku, które odpowiadają czasowo zmianom w dostępnym leczeniu (2005: CODOX-M/IVAC; 2015: +rytuksymab). Można więc postawić hipotezę, że korzystne zmiany czasu przeżycia są związane z dostępnością nowych terapii, choć jak słusznie

zauważają Autorzy, przy braku szczegółowych danych dotyczących stosowanych schematów jest to jedynie hipoteza. Oprócz roku kalendarzowego grupa wieku również wpływała na czas przeżycia ze lepszym rokowaniem wśród pacjentów pediatrycznych. Jest to zgodne z literaturą światową. Należy podkreślić, że Autorzy wykazali dobrą przeżywalność pacjentów z BL, szczególnie pacjentów pediatrycznych, których rokowanie w ostatnim okresie obserwacji było porównywalne z krajami Europy północnej.

W Publikacji 1-4 jako interpretację dla różnic przeżyć całkowitych, szczególnie w kontekście gorszych przeżyć niż w innych krajach, wskazano braki w zakresie profilaktyki pierwotnej. Takie stwierdzenia wymagałyby rozwinięcia. Czy spodziewać się można, że działania profilaktyki pierwotnej wpłyną na rozkład etiologii nowotworów i poprzez to na wskaźniki przeżycia – czy np. u osoby zaszczepionej p/w HPV spodziewamy się gorszego czasu przeżycia w przypadku zachorowania, niż jeśli zachoruje osoba zaszczepiona?

Podsumowując stosowana metodologia jest ogólnie znana w literaturze światowej, ale rzeczywiście w literaturze polskiej nie było dotychczas tak kompleksowej oceny wskaźników związanych z przeżyciem całkowitym chorych onkologicznych na poziomie krajowym, wykorzystujących odpowiednie metody epidemiologiczne. Taka rzetelna ocena stanowi niewątpliwie osiągnięcie, które z całą pewnością będzie wykorzystywane w przyszłych badaniach i do celów oceny ogólnokrajowych działań strategicznych. Wszystkie prace bazują na Krajowym Rejestrze Nowotworów i ograniczenia Rejestru (kompletność zgłoszeń, trafność raportowanej diagnozy, szczegółowość dostępnych danych np. w zakresie czynników/biomarkerów predykcyjnych) stanowią jednocześnie ograniczenie zaprezentowanego materiału. Przykładowo wielokrotnie do interpretacji różnic w analizowanych wskaźnikach przydałaby się znajomość rozkładu stopnia zaawansowania w momencie diagnozy, która powinna być zgłaszana, ale być może z uwagi na jakość danych nie została uwzględniona. Ciekawą możliwością poszerzenia analiz w kontekście planowanych zmian w systemie opieki onkologicznej byłoby uwzględnienie zróżnicowania geograficznego (mapy dostępne są jedynie w Publikacji 2) i ze względu na stopień referencyjności / specjalizację placówki rozpoznającej/leczącej przypadek. Pewien niedosyt budzi fakt prawie identycznego podejścia analitycznego, które w kolejnych pracach cyklu zastosowane jest po prostu do kolejnej grupy nowotworów. Trzeba jednak podkreślić, że w każdej z publikacji wskazane są kierunki potencjalnych dalszych badań, co wskazuje na konkretne możliwości dalszego rozwoju naukowego Habilitanta, w razie kontynuacji współpracy badawczej w obszarze epidemiologii nowotworów.

Zaprezentowany warsztat naukowy, krytyczna interpretacja wyników w kontekście literatury światowej i kluczowy wkład Habilitanta w powstanie publikacji pozwala na pozytywną ocenę przedstawionego cyklu prac.

6. Ocena pozostałego dorobku naukowego

Ogółem dorobek naukowy Habilitanta obejmuje 50 artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych, cztery monografie naukowe oraz liczne doniesienia konferencyjne. Czterdzieści cztery artykuły ukazały się już po uzyskaniu przez Habilitanta stopnia doktora. Spośród nich aż 22 artykuły to artykuły autorstwa grupowego pochodzące z Global Burden of Disease study (GBD).

Według analizy bibliograficznej wykonanej przez Bibliotekę Naukową Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH Państwowego Instytutu Badawczego:

- sumaryczny impact factor z wykluczeniem prac wielośrodkowych GBD wyniósł 89.7 (w tym 75.1 po uzyskaniu stopnia doktora)
- liczba cytowań według WoS 8 623 (bez autocytowań 8 570)
- liczba cytowań według Scopus 15 986 (bez autocytowań 15 728)
- indeks Hirscha według WoS 17
- indeks Hirscha według Scopus 22

Zakres tematyczny prac nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego przedstawionego do oceny w postępowaniu o nadanie stopnia dr habilitowanego, obejmuje zagadnienia dotyczące analizy obrazu oraz diagnostyki wspomaganej sztuczną inteligencją (cykl kilkunastu publikacji, w tym realizowane w trakcie studiów doktoranckich, oraz wytworzenie oprogramowania wykorzystywanego obecnie komercyjnie), badania ryzyka samobójstw wśród pacjentów nowotworowych (cykl 4 prac), analizy epidemiologiczne i metodyka rejestrowania występowania nowotworów w Polsce (w tym 2 raporty krajowe oraz wytyczne międzynarodowe).

Ponadto w skład dorobku Habilitanta wchodzi obszerny cykl publikacji w ramach projektu GBD, o dużym znaczeniu i zasięgu, opisujące zróżnicowaną tematykę obciążenia chorobami. Globalne badanie obciążenia chorobami, urazami i czynnikami ryzyka (GBD) to największe i najbardziej szczegółowe cykliczne badania, prowadzone przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) na Uniwersytecie Waszyngtońskim, w którym biorą udział badacze z całego świata (ostatnia dostępna aktualizacja jest z 2019 r. i brało w niej udział ponad 11 000 badaczy). Projekt stanowi w zasadzie sieć współpracy i poza zbieraniem i analizą informacji dotyczącej występowania chorób ma też na celu stymulowanie ciągłego rozwoju sposobu pozyskiwania danych, metod analiz i prognoz, zwiększanie równości w nauce, zwiększanie kompetencji a także budowanie zaufania społecznego dla uzyskiwanych wyników i dostarczanie rzetelnej informacji dla decydentów. Stąd uznanie budzi udział Habilitanta w tej prestiżowej sieci badawczej.

Na koniec warto podkreślić szeroką współpracę badawczo-rozwojową Habilitanta z innymi ośrodkami, szczególnie poza granicami Polski. Wynikają one ze ścieżki rozwoju naukowego, w trakcie której miał on możliwość współpracy z instytucjami takimi jak: Uniwersytet w Tampere, Tampere, Finlandia (doktorat), Institute for Translational Epidemiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nowy Jork, Stany Zjednoczone (wieloletnia współpraca naukowa), Epidemiology Department, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Stany Zjednoczone (naukowiec wizytujący), Laboratory of Applied Photonics Devices (LAPD), École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Lozanna, Szwajcaria (staż podoktorski i zatrudnienie na stanowisku konsultanta), Infection and Immunity Lab, Institute for Research in Biomedicine (IRB), Bellinzona, Szwajcaria (zatrudnienie na stanowisku specjalisty). Współpraca ta zaowocowała wieloma publikacjami naukowymi we współautorstwie Habilitanta. Według informacji zawartej w Autoreferacie szczególnie istotne dla dalszego rozwoju okazały się staż w Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, gdzie Habilitant realizował projekt skupiający się na ocenie literatury epidemiologicznej i metodologii badań, na podstawie międzynarodowego rejestru prospektywnych przeglądów systematycznych prowadzonego przez National Institute for Health and Care Research w Wielkiej Brytanii. Drugim istotnym doświadczeniem była współpraca z Institute for Translational Epidemiology at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai w Nowym Jorku w zakresie badań dotyczących z wybielaniem skóry wśród populacji afrykańskich i afrykańsko-karaibskich, który to projekt wymagał wielodyscyplinarnej współpracy a także nowatorskiego podejścia do badań w populacjach szczególnie wrażliwych.

7. Udział w badaniach, projektach naukowych, badawczych, grantach

Dr Caetano dos Santos brał udział w realizacji kilku projektów badawczych i rozwojowych, jako członek zespołu.

Największym jest zrealizowany w latach 2021 – 2022 projekt pt. „Budowa nowoczesnej platformy gromadzenia i analizy danych z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz onkologicznych rejestrów narządowych, zintegrowanej z bazami świadczeniodawców leczących choroby onkologiczne (e-KRN+)” (Projekt współfinansowany z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach: Programu Operacyjnego Polska Cyfrowa 2014-2020). W tym projekcie Habilitant pracował jako specjalista ds. sztucznej inteligencji a do jego obowiązków należało wytworzenie procesów automatycznej analizy notatek lekarskich z użyciem analizy języka naturalnego (NLP) w aktywnej współpracy z badaczami z Akademickiego Centrum Komputerowego Cyfronet, AGH w Krakowie oraz z Instytutu Informatyki Teoretycznej i Stosowanej Polskiej Akademii Nauk w Gliwicach. Trzeba zauważyć, że implementacja NLP do notatek medycznych jest dużym wyzwaniem, a obecnie stosowane standardowe modele językowe mają znaczne trudności z pozyskaniem odpowiedniej jakości danych na podstawie notatek. Należy domniemywać, że podjęte przez Habilitanta zadanie wymagało znaczącego wkładu w rozwinięcie i wytrenowanie odpowiednich algorytmów NLP.

Pozostałe projekty to prowadzony przez Uniwersytet w Tampere w 2018 r. projekt pt. „Dietary Gluten-induced Disease Entities - from genomics to personalized Health and Well-being (DIG IN Health)” oraz w 2015 pt. “Human Spare Parts Project - Centre of Excellence in Body on-Chip Research” , w których Habilitant był członkiem zespołów badawczych.

Habilitant uzyskał również dwa granty na prowadzenie własnych badań doktorskich: w 2014 r. “Postgraduate Scholarship” przyznane przez Finnish Ministry of Education and Culture, and Academy of Finland, Finland w ramach International Doctoral Programme in Biomedical Engineering and Medical Physics; oraz w 2011 r. “Center for International Mobility Fellowship” przyznane przez Finnish National Agency for Education, Finland - Center for International Mobility.

Można więc uznać, że kryterium udziału w projektach jest spełnione, choć po samodzielnym pracowniku naukowym można by się spodziewać kierowania projektami lub pakietami badawczymi.

8. Opis osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę

Dr Caetano dos Santos posiada doświadczenie dydaktyczne w zakresie głównie bioinżynierii zdobyte na Uniwersytecie w Tampere, gdzie w latach 2014-2018 prowadził zajęcia z zakresu obrazowania medycznego (łącznie ponad 700 godzin wykładów, seminariów i ćwiczeń), a także był współopiekunem w trzech projektach magisterskich, które koncentrowały się na tematach związanych z obrazowaniem medycznym, przetwarzaniem obrazów i uczeniem maszynowym.

W ramach działalności organizacyjnej można wymienić udział w dwóch grupach roboczych European Network of Cancer Registries, których prace koncentrowały się na opracowaniu standardu zbioru danych oraz podstawy diagnozy w rejestrach. Habilitant dwukrotnie brał również udział w pracach zespołów eksperckich oceniających wnioski grantowe w konkursach ogłaszanych przez Komisję Europejską, w panelu HORIZON-HLTH2023-DISEASE-03-04: Pandemic preparedness and response: Broad spectrum anti-viral therapeutics for infectious diseases with epidemic potential; oraz w panelu 'Expamed' - Expert panels on medical devices and in vitro diagnostic medical devices. Jest również członkiem stowarzyszenia IEEE (Institute of Electrical and Electronics Engineers), biorąc udział w kilku grupach, komitetach i stowarzyszeniach (IEEE Computational Intelligence Society; IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; IEEE Signal Processing Society; IEEE Biometrics Council; IEEE Young Professionals; IEEE Computer Society Technical Committee on Pattern Analysis and Machine Intelligence).

Od początku kariery naukowej Habilitant wykazywał się aktywnością jeśli chodzi o udział w konferencjach naukowych. Brał udział w 1-3 konferencjach naukowych rocznie, w tym na jednej został zaproszony do wygłoszenia wykładów.

Zaangażowanie Habilitanta na polu dydaktyki dotyczyły w zasadzie jedynie początkowego okresu kariery podczas którego był on związany w uczelnią wyższą. Należy jednak wziąć pod uwagę charakter pracy w instytucjach badawczych nie prowadzących bezpośrednio działalności dydaktycznej. Według przedstawionych informacji nie miał też szczególnych osiągnięć organizacyjnych, choć widać zaangażowanie w stowarzyszeniach zawodowych i w pracę grup roboczych. Wykazuje również zadowalającą aktywność w popularyzację nauki uczestnicząc w zjazdach i konferencjach naukowych.

9. Podsumowanie

Podsumowując, dorobek naukowy Dr Caetano dos Santos oceniam wysoko, a osiągnięcia dydaktyczno-organizacyjne jako zadowalające. Spełnia on wymogi stawiane kandydatom na stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne określone w art. 219 ust. 1 pkt 2. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668), a w szczególności:

- posiada osiągnięcie naukowe spełniające kryteria w/w Ustawy
- posiada duży dorobek naukowy oraz dorobek naukowy zwiększył się znacząco od uzyskania stopnia naukowego doktora
- posiada wszechstronne wykształcenie pozwalające na projektowanie i prowadzenie interdyscyplinarnych badań z zakresu epidemiologii w przyszłości
- uczestniczył w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych i zagranicznych
- prowadził badania naukowe i projekty rozwojowe we współpracy z krajowymi i zagranicznymi uczelniami i instytucjami naukowymi
- był współpromotorem 3 prac magisterskich
- był recenzentem/ ekspertem w dwóch panelach oceniających wnioski grantowe powołanych przez Komisję Europejską

W związku z powyższym wnioskuję do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie - Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie Dr Florentino Caetano dos Santos do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.



.....