

dr hab. n. med. Wojciech Wysocki, prof. KAIAFM
Kierownik Katedry Chirurgii
Krakowska Akademia im. A. Frycza-Modrzewskiego
w Krakowie

Kraków, 20 stycznia 2024 r.

**Ocena dorobku naukowego, działalności dydaktycznej, organizacyjnej oraz osiągnięcia naukowego
dr Florentino Caetano dos Santosa pod ogólnym 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.”**

Dr Florentino Caetano dos Santos tytuł licencjata w dziedzinie bioinżynierii uzyskał w 2009 r. w ojczystej Portugalii, na Universidade Católica Portuguesa w Porto. Na tej samej uczelni w 2011 r. uzyskał stopień magistra w dziedzinie inżynierii biomedycznej. Następnie w 2018 r. uzyskał stopień doktora nauk ścisłych (w języku angielskim tytuł brzmi „Doctor of Science (Technology)”) na Wydziale Nauk Biomedycznych i Inżynierii w Tampere University for Technology w Finlandii, na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem „*Automatic evaluation of carotid stenosis based on computed tomography angiography*”. Dr Caetano dos Santos przedłożył zaświadczenie z Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej potwierdzające, iż stopień ten jest równoznaczny z analogicznym stopniem nadawanym w Polsce.

Kandydat, co warto podkreślić, swoje edukacyjne i następnie badawczo-zawodowe aktywności realizował w różnych organizacjach mieszczących się w kilku europejskich krajach: w latach 2014-2018 w kilku różnych grupach badawczych Uniwersytetu w Tampere w Finlandii, w latach 2018-2019 w Laboratory of Applied Photonics Devices (LAPD), École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) w Lozannie w Szwajcarii, w 2020 roku w Infection and Immunity Lab, Institute for Research in Biomedicine w Bellinzonie w Szwajcarii, następnie w latach 2021-2022 w Krajowym Rejestrze Nowotworów Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. W tym ostatnim okresie powstały prace badawcze, które są podstawą sformułowanego 16 września 2023 r. przez Kandydata wniosku o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego. Obecnie Kandydat pracuje jako *Senior clinical data scientist* w polskim oddziale firmy AstraZeneca, która utworzyła w Polsce centrum badawczo-rozwojowe.

Osiągnięcie naukowe

Przedstawiony mi do oceny cykl habilitacyjny złożony jest z 5 prac oryginalnych opublikowanych w latach 2022-2023 w recenzowanych czasopismach biomedycznych znajdujących się na tak zwanej liście filadelfijskiej, obejmujących tematykę **wskaźników przeżycia chorych na nowotwory w Polsce na przestrzeni ostatnich dwóch dekad i obejmujących ponad 1,2 miliona pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego.**

Ogólnym celem badań opisywanych w publikacjach dr Caetano dos Santosa była **próba odpowiedzi na pytania istotne dla osób i instytucji kształtujących krajową i europejską politykę zdrowotną w związku z istniejącymi wyzwaniami w obszarze onkologicznej opieki zdrowotnej w krajach Europy Środkowej.** Celem cyklu habilitacyjnego Kandydata było ponadto **poznanie aktualnych (tj. w ciągu ostatnich 2 dekad) trendów w zakresie zmian wskaźników przeżycia chorych na najczęstsze nowotwory w Polsce.** W cyklu habilitacyjnym dr Caetano dos Santosa znalazły się wskaźniki 5-letnich przeżyć (choć oparto się na zachorowaniach do 2020 roku). Takie obliczenia były możliwe dzięki zastosowaniu przez dr Florentino Caetano dos Santosa i wsp. nowoczesnych metod statystycznych, które w oparciu o szacunkowe ryzyko umożliwiają włączenie do tego typu analiz nawet pacjentów, dla których nie upłynęło jeszcze pięć lat od zachorowania.

Badania i publikacje dr Caetano dos Santosa stanowią w tym obszarze rozwinięcie i uzupełnienie wieloletniej, tworzonej przez wiele pokoleń badaczy, pracy nad rejestrowaniem i analizą zachorowań oraz zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce, realizowanej przez Krajowy Rejestr Nowotworów.

Pierwsza z publikacji tworzących cykl habilitacyjny (*Progress in cancer survival across last two decades: A nationwide study of over 1.2 million Polish patients diagnosed with the most common cancers*. Caetano dos Santos FL, Wojciechowska U, Michalek IM, Didkowska J. Cancer Epidemiology. 2022;78:102-147.) dotyczy łącznie 1 288 944 chorych, u których w Polsce latach 2000-2018 rozpoznano jeden z 8 najczęstszych nowotworów złośliwych (tj. raka płuca, piersi, prostaty, okrężnicy, odbytnicy, jajnika, szyjki macicy oraz czerniaka skóry). Autorzy tego badania wykazali m.in., iż w okresie 2015–2018 standaryzowany wg wieku 5-letni wskaźnik przeżycia netto wynosił: 85,2% dla nowotworów prostaty, 80,0% dla nowotworów piersi, 77,3% dla czerniaka, 58,5% dla nowotworów szyjki macicy, 57,9% dla nowotworów jelita grubego, 52,1% dla nowotworów odbytnicy, 43,3% dla nowotworów jajnika oraz 17,8% dla nowotworów płuc. Caetano dos Santos i wsp. stwierdzili także, że spośród analizowanych rodzajów nowotworów złośliwych pomiędzy okresem 2000–2004 a 2015–2018 odnotowano największy wzrost przeżycia dla nowotworów prostaty (z 70,6% do 85,2%), a najmniejszy dla nowotworów płuc (z 13,3% do 17,8%). Ponadto w publikacji wykazano, że w Polsce kobiety odznaczały się istotnie wyższymi wskaźnikami przeżycia w

porównaniu z mężczyznami. Największe, znamienne statystycznie różnice między płciami odnotowano w przypadku czerniaka (mężczyźni 64,8%, kobiety 75,5%) oraz nowotworów płuc (mężczyźni 13,7%, kobiety 19,7%).

Kolejna, **druga publikacja** wchodząca w skład cyklu habilitacyjnego dotyczy wyłącznie zachorowań na raka piersi u obu płci, uwzględniając łącznie 315 278 chorych (*Changes in the survival of patients with breast cancer: Poland, 2000-2019*. Caetano dos Santos FL, Michalek IM, Wojciechowska U, Didkowska J. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2023;197(3):623-631). Wnioski z przeprowadzonych analiz stanowią, że kobiety odznaczały się wyższym standaryzowanym wg wieku wskaźnikiem przeżycia 5- i 10-letniego w porównaniu z mężczyznami (5 lat: 77,3% dla kobiet i 65,5% dla mężczyzn; 10 lat: 68,8% dla kobiet i 49,5% dla mężczyzn). Ponadto, co moim zdaniem niezwykle istotne, autorzy potwierdzili, że istotna statystycznie poprawa odsetków osób przeżywających pomiędzy okresem 2000–2004 a 2015–2019 dotyczyła wyłącznie kobiet (z 73,1% do 80,41%); nie zaobserwowano takiej zmiany u mężczyzn. **Ważny wniosek z tej pracy, istotny dla policy makers w naszym kraju, to fakt, iż w okresie 2000–2019 w Polsce nowotwór piersi przyczynił się do 1 592 648 lat utraconych z życia (YLLs).**

W **trzeciej publikacji** (*Favorable changes in the survival of patients with cancers of digestive organs - Poland, 2000 – 2019*. Caetano dos Santos FL, Michalek IM, Wojciechowska U, Didkowska J. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2023;35(5):541-549.) Caetano dos Santos i wsp. ocenili wskaźniki przeżycia pacjentów z nowotworami układu pokarmowego oraz trendy czasowe dla powyższych wskaźników między 2000 a 2019 rokiem, analizując łącznie 534 871 chorych (299 413 mężczyzn i 235 458 kobiet) na raka przełyku, żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego, odbytu, pęcherzyka żółciowego, wątroby i trzustki. Najistotniejsze spostrzeżenia, które mogą stanowić istotną informację dla planowania przyszłości systemu ochrony zdrowia w zakresie onkologii w Polsce, to: 1) 5-letni standaryzowany wg wieku wskaźnik przeżycia w latach 2015–2019 wynosił w nowotworach przełyku 11,4%, żołądka 26,3%, jelita cienkiego 56,3%, jelita grubego 56,5%, odbytu 51,3%, wątroby 14,3%, pęcherzyka żółciowego 17,8%, trzustki 11,4%; 2) największą poprawę tego wskaźnika pomiędzy okresem 2000-2004 a 2015-2019 zanotowano dla nowotworów złośliwych jelita cienkiego; 3) nowotwory złośliwe układu pokarmowego w latach 2000-2019 doprowadziły do 3 178 934 utraconych lat życia (YLL) w Polsce (średnia liczba lat utraconych była najwyższa w przypadku nowotworów przełyku (8,9 lat), a najniższa w przypadku nowotworów jelita grubego (4,3 lat)).

W **czwartej publikacji** oceniono aktualną sytuację epidemiologiczną chorych na nowotwory narządów płciowych żeńskich oraz trendy we wskaźnikach przeżycia w ciągu ostatnich dwóch dekad; łącznie analizie poddano 231 925 przypadków takich nowotworów, w tym 8 732 przypadki nowotworów sromu, 1 819 przypadków nowotworów pochwy, 58 099 przypadków nowotworów szyjki macicy, 96 866 przypadków nowotworów trzonu macicy, 64 461 przypadków nowotworów

jajnika, 1 948 przypadków innych nieokreślonych nowotworów tych narządów oraz 175 przypadków nowotworów łożyska (*Survival of patients with cancers of the female genital organs in Poland, 2000-2019*. Caetano dos Santos FL, Wojciechowska U, Michalek IM, Didkowska J. Scientific Reports. 2023;13(1):8473.). Zespół badaczy ustalił, że w latach 2015–2019, standaryzowany wg wieku wskaźnik 5-letniego przeżycia dla wszystkich nowotworów narządów płciowych żeńskich ogółem w Polsce wyniósł 59,5%. Standaryzowany wg wieku wskaźnik 5-letniego przeżycia wzrósł dla prawie wszystkich badanych nowotworów między pierwszym a ostatnim okresem analizy (2000–2004 vs. 2015–2018). Największy, statystycznie istotny wzrost zanotowano w przypadku nowotworów jajnika (z 35,7% do 41,3%) i szyjki macicy (52,7% do 56,9%). Ogólny czas utracony z życia (YLL) dla wszystkich nowotworów narządów płciowych żeńskich ogółem wyniósł w całym okresie (2000–2019) średnio 7,8 lat.

Publikacja piąta (*Improved survival of Burkitt lymphoma/leukemia patients: observations from Poland, 1999 – 2020*. Caetano dos Santos FL, Michalek IM, Wojciechowska U, Didkowska J, Walewski J. Annals of Hematology. 2022 May;101(5):1059-1065.) dotyczyła chłoniaka/białaczki Burkitta i miała na celu oszacowanie wskaźników przeżycia chorych z chłoniakiem Burkitta w Polsce w okresie 1999-2017. Do badania włączono 937 osób (654 mężczyzn, 283 kobiety), stwierdzając m.in. że 3-letnie przeżycie całkowite wzrosło z 56,0% w latach 1999-2005 do 73,8% w okresie 2015-2017, a 5-letnie odpowiednio z 53,8% do 73,0%. **Autorzy analizując trendy czasowe dostrzegli dwa punkty zwrotne w rokowaniu (w 2005 i 2015 roku), co wprost odpowiada wdrożeniu nowych metod terapeutycznych dla tej choroby w Polsce.** Ważnym spostrzeżeniem było także wykazanie, iż przeżycie całkowite u chorych na chłoniaka/białaczkę Burkitta różniło się istotnie w zależności od płci pacjentów (lepsze rokowanie obserwowano u mężczyzn).

W autoreferacie dr Caetano dos Santos przedstawia omówienie własnych wyników uzyskanych w oparciu o cały cykl badawczy i będące jego efektem przywołane wyżej publikacje. Po pierwsze, wykazał wyraźny wzrost wskaźników przeżycia w przypadku wielu rodzajów nowotworów w Polsce w ostatnim czasie. Po drugie wskazał na istotne statystycznie różnice między płciami w zakresie wskaźników przeżycia oraz ryzyka zachorowania na niektóre rodzaje nowotworów, co wymaga sprofilowanych działań profilaktycznych i edukacyjnych. Po trzecie potwierdził, że wieloletni wysiłek osób tworzących Krajowy Rejestr Nowotworów i inne rejestry, takie jak Polski Rejestr Onko-Hematologiczny (PROH) pozwala zgromadzić szczegółowe dane na temat zachorowań na różne typy nowotworów i obserwować trendy w czasie, a także przewidywać kierunki procesów epidemiologicznych w przyszłości, co jest kluczowe dla *health policy makers* w Polsce i w Europie. Po czwarte wykazał, jak dostęp do skutecznych terapii i diagnostyki bezpośrednio wpływa na trendy umieralności i poprawia przeżywalność.

W podsumowaniu cyklu habilitacyjnego mogę stwierdzić, że stanowi on wyraz spójnych i dobrze zaplanowanych zadań badawczych z zakresu epidemiologii onkologicznej, systematycznie realizowanych i obejmujących setki tysięcy chorych. **Sumaryczny współczynnik wpływu (*impact factor*, IF) artykułów tworzących przedłożony cykl habilitacyjny wynosi 16,6 punktu**, suma punktów w klasyfikacji MEiN wynosi 490. Omówiony w tej sekcji dorobek Kandydata oceniam wysoko.

Pozostałe osiągnięcia naukowe i badawcze

Dr Florentino Caetano dos Santos obecnie pracuje dla Centrum Badawczo-Rozwojowego firmy Astra Zeneca Poland jako Senior clinical data scientist, zajmując się wykorzystywaniem zaawansowanej analizy danych w celu optymalizacji strategii badań klinicznych, przyczyniając się do rozwoju innowacyjnych rozwiązań w dziedzinie opieki zdrowotnej.

Wcześniej dr Caetano dos Santos pracował w Krajowym Rejestrze Nowotworów – z tego okresu pochodzi cykl habilitacyjny. Łącznie w tym okresie opublikował 9 artykułów w międzynarodowych czasopismach naukowych (w tym 5 artykułów w ramach cyklu), 2 krajowe raporty oraz 1 wytyczne międzynarodowe dotyczące metodologii rejestracji nowotworów. Poza badaniami epidemiologicznymi w tym okresie zajmował się także rozwijaniem procesów automatycznej analizy notatek lekarskich, wykorzystując technologie przetwarzania języka naturalnego (NLP). W ramach pracy w Laboratory of Applied Photonics Devices (LAPD), École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), w Lozannie w Szwajcarii uczestniczył w programie badawczym, którego owocem jest kilka publikacji oraz wdrożenie rozwijanego projektu do użytku komercyjnego przez firmę EarlySight SA (badania dotyczyły analizy w czasie rzeczywistym komórek nabłonka barwnikowego siatkówki w celu diagnozowania schorzeń siatkówki). Natomiast współpraca w latach 2018-2020 z Institute for Translational Epidemiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai w Nowym Jorku w USA przyniosła kilka publikacji z zakresu epidemiologii oraz konsekwencji zdrowotnych stosowania produktów do wybielania skóry wśród osób ras innych niż biała.

W okresie studiów doktoranckich w Finlandii dr Caetano dos Santos opublikował w zespołach wieloautorskich kilkanaście prac naukowych. Zajmował się m.in. kompleksową trójwymiarową oceną obciążenia miażdżycowego u pacjentów; wyniki znalazły zastosowanie w praktyce klinicznej w Szpitalu Uniwersyteckim w Tampere. Florentino Caetano dos Santos w swojej pracy badawczej udokumentowanej publikacjami zajmował się ponadto użyciem nowoczesnych technologii, w tym uczenia maszynowego i innych technik sztucznej inteligencji, do badań laboratoryjnych, analizy wyników i praktyki lekarskiej.

W okresie pracy University of Tampere w Finlandii dr Caetano dos Santos zajmował się również działalnością dydaktyczną: jako „opiekun pomocniczy” nadzorował 3 prace magisterskie oraz prowadził wykłady i ćwiczenia w ramach kursów z zakresu obrazowania medycznego (w latach 2014-2018).

Dr Florentino Caetano dos Santos uczestniczył w projektach badawczych finansowanych z funduszy zewnętrznych: 1) Projekt współfinansowany z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Polska Cyfrowa 2014-2020 (POPC) („Budowa nowoczesnej platformy gromadzenia i analizy danych z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz onkologicznych rejestrów narządowych, zintegrowanej z bazami świadczeniodawców leczących choroby onkologiczne (e-KRN+)”); 2) Dietary Gluten-induced Disease Entities - from genomics to personalized Health and Well-being (DIG IN Health) oraz 3) Human Spare Parts Project - Centre of Excellence in Body-on-Chip Research.

Na podkreślenie zasługuje praca dr Caetano dos Santosa w międzynarodowych grupach roboczych (European Network of Cancer Registries - “Standard Dataset” i „Basis of Diagnosis” Working groups) oraz pełnienie niezwykle ważnej dla społeczności akademickiej roli recenzenta dla kilkunastu międzynarodowych czasopism naukowych. Dr Florentino Caetano dos Santos otrzymał także kilka różnego typu grantów i stypendiów w kilku krajach (Onkogrants w Polsce, EPIC Scholarship w USA, Postgraduate Scholarship i Center for International Mobility Fellowship w Finlandii). Do aktywności naukowych dr Caetano dos Santosa należy także zaliczyć kilkanaście prezentacji na krajowych i międzynarodowych konferencjach.

Łączna liczba punktów IF, jakie uzyskały wszystkie publikacje których autorem jest dr Florentino Caetano dos Santos wynosi 89,7 (liczba punktów MEiN wynosi odpowiednio 2280). Liczba cytowań wynosi wg Scopusa wynosi 15 986 (15 728 bez autocytowań), a indeks Hirscha – 22 (22 bez autocytowań).

Wniosek końcowy

Dr Florentino Caetano dos Santos jest naukowcem o bardzo szerokich zainteresowaniach, co znajduje wyraz w zróżnicowanej tematyce publikacji i badań, w jakich uczestniczył. W mojej ocenie Kandydat umiejętnie łączy swoje techniczne wykształcenie oraz zainteresowania nowymi technologiami (sztuczna inteligencja, uczenie maszynowe, technologie przetwarzania języka naturalnego) z nowatorskim spojrzeniem na częściową automatyzację procesów diagnostycznych. Jednocześnie część działalności dr Caetano dos Santosa z okresu pracy w Krajowym Rejestrze Nowotworów, z którego pochodzi cykl habilitacyjny, ilustruje Jego umiejętność analizy wielkich

zasobów danych (*big data*) dla dostarczenia ważnych informacji na temat trendów epidemiologicznych w zakresie onkologii w Polsce. Bez podstawowej i aktualnej wiedzy na ten temat odpowiedzialne kształtowanie polityki zdrowotnej Państwa Polskiego przez decydentów nie byłoby możliwe. Wyniki opublikowanych badań są dobrze udokumentowane, w niektórych obszarach posiadają cechy nowatorstwa, odznaczają się moim zdaniem istotną wartością naukową i mogą być bezpośrednio wykorzystane w kształtowaniu polityki zdrowotnej.

Na podstawie oceny wielowątkowego dorobku naukowego dr Florentino Caetano dos Santosa oraz cyklu habilitacyjnego stanowiącego odrębne osiągnięcie naukowe, jak również działalności dydaktycznej Kandydata stwierdzam, że w mojej ocenie spełnia On warunki nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego. Dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie wniosek o dopuszczenie dr Caetano dos Santosa do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

prof. nadzw. dr hab. med. Wojciech Wysocki
specjalista chirurgii ogólnej
specjalista chirurgii onkologicznej
9563731