

Załącznik nr 2 do wniosku o  
wszczenie postępowania habilitacyjnego

Dr n. med. Maciej Machaczka

HEMATOLOGY CENTER KAROLINSKA  
KAROLINSKA UNIVERSITY HOSPITAL W SZTOKHOLMIE

**Autoreferat**  
**przedstawiający opis dorobku i osiągnięć**  
**w działalności naukowo - badawczej**

Sztokholm, 29.11.2012

**1. Imię i nazwisko:** Maciej Machaczka

Karolinska University Hospital Huddinge

Hematology Center Karolinska, M54

SE-141 86 Sztokholm, Szwecja

**Podstawowe informacje biograficzne:**

Urodziłem się 24.02.1969 roku w Krakowie. W latach 1975–1983 uczęszczałem do Szkoły Podstawowej nr 116 w Krakowie, a dalszą naukę kontynuowałem w klasie o profilu biologiczno-chemicznym w IV Liceum Ogólnokształcącym im. Tadeusza Kościuszki w Krakowie, gdzie w 1987 roku zdałem egzaminy maturalne. W tym samym, 1987 roku, po pomyślnym zdaniu egzaminów wstępnych, rozpocząłem studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Mikołaja Kopernika w Krakowie (od roku 1993 Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego). W latach 1989–92 otrzymywałem stypendium Akademii Medycznej w Krakowie za wyniki w nauce, a w latach 1990–92 brałem udział w pracach Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze Ginekologii i Położnictwa. Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego ukończyłem w roku 1993 z wynikiem dobrym. Następnie, w latach 1993–95 odbyłem staż podyplomowy w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. Ludwika Rydygiera w Krakowie. W latach 1995–96 pracowałem jako młodszy asystent w Oddziale Chorób Wewnętrznych Szpitala Specjalistycznego OO. Bonifratrów w Krakowie. W 1996 roku wygrałem konkurs na stanowisko asystenta naukowo-dydaktycznego w Klinice Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie kierowanej przez Pana Profesora dr hab. med. Aleksandra B. Skotnickiego, gdzie kolejno uzyskałem I-szy i II-gi stopień specjalizacji z chorób wewnętrznych (odpowiednio w 1997 i 2001 roku) oraz obroniłem w 2000 roku pracę doktorską pt.: „*Badania nad ekspresją glikoproteiny-P u chorych z ostrą białaczką szpikową*” (promotor: Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki), uzyskując 15.12.2000 r. stopień naukowy doktora nauk medycznych. Przebieg mojego zatrudnienia w kolejnych jednostkach naukowo-dydaktycznych w Polsce, USA i Szwecji jest opisany w pkt. 3.

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:**

1993 – Dyplom lekarza medycyny. Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Collegium Medicum, Wydział Lekarski. Dyplom nr 210/221/93 z dnia 20.08.1993 roku.

1997 – Dyplom specjalisty I-szego stopnia w zakresie chorób wewnętrznych. Urząd Wojewódzki w Krakowie, Wydział Zdrowia. Dyplom nr 1364/207 1997 r. z dnia 24.11.1997 roku.

2000 – Dyplom doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Badania nad ekspresją glikoproteiny-P u chorych z ostrą białaczką szpikową”. Promotor: Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki. Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Collegium Medicum, Wydział Lekarski. Dyplom nr 2122 z dnia 20.01.2001 roku (wydany zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego CMUJ z dn. 15.12.2000 r.)

2001 – Dyplom specjalisty II-giego stopnia w zakresie chorób wewnętrznych. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Dyplom nr 36344/6/I/2001 r. z dnia 24.04.2001 roku.

2005 – Dyplom specjalisty w zakresie hematologii. Krajowa Rada ds. Zdrowia i Opieki Społecznej - Socialstyrelsen (The National Board of Health and Welfare), Sztokholm, Szwecja. Dyplom z dnia 31.03.2005 roku.

Specjalizacja ta została następnie uznana w Polsce na podstawie opinii nr 25/05 Naczelnej Izby Lekarskiej, Ośrodek Uznawania Specjalizacji w Warszawie z dnia 05.09.2005 roku.

2006 – Dyplom ukończenia kursu „Prowadzenie uniwersyteckich badań naukowych ze szczególnym uwzględnieniem badań w zakresie onkologii”. Centrum Onkologii VG Regionen, Göteborg, Szwecja. Dyplom z dnia 09.11.2006 roku.

### **3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych:**

1996 – 2001                      Asystent naukowo-dydaktyczny w Katedrze i Klinice Hematologii  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

1999	Visiting Physician we Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, U.S.A. (6 miesięcy)
2002 – 2004	Asystent, a następnie starszy asystent (od 2003 r.) w Klinice Medycznej Szpitala Kullbergska w Katrineholm, Szwecja
2004	Starszy asystent w Klinice Hematologii Uniwersytetu Sahlgrenska w Göteborgu, Szwecja
2004 – 2007	Ordynator w Oddziale Hematologicznym Kliniki Medycznej Szpitala w Varberg, Szwecja
2008 – obecnie	Ordynator w Centrum Hematologicznym Karolinska, Szpital Uniwersytecki Karolinska Huddinge, Sztokholm, Szwecja

**4. Wskazanie osiągnięcia\* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):**

**a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:**

Cykl publikacji monotematycznych pt.: „**Genetyczna i nabyta limfohistiocytoza hemofagocytarne u dorosłych**”.

Na rozprawę habilitacyjną składa się cykl 8 prac dotyczących limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH) u osób dorosłych. Jako wstęp wykorzystany został artykuł poglądowy habilitanta na temat różnych postaci wrodzonej i nabytej limfohistiocytozy hemofagocytarnej. Następne trzy prace (2–4) dotyczą problematyki występowania, manifestacji klinicznych i leczenia wtórnego HLH w przebiegu choroby nowotworowej (malignancy-associated HLH; M-HLH). Kolejne prace (5–6) poruszają zagadnienie użyteczności nowych form terapii w leczeniu genetycznych i wtórnych postaci HLH. Następną publikacją (7), będącą rozdziałem w międzynarodowej książce, dotyczy problematyki wtórnego HLH zależnego od chorób autoimmunologicznych (autoimmune-associated HLH; A-HLH) u dorosłych. Ostatnia praca (8), opublikowana w renomowanym czasopiśmie *Haematologica*, zwraca uwagę na możliwy wpływ wrodzonych defektów cytotoxycności mogących prowadzić do HLH w rozwoju nowotworów hematologicznych.



**b) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego/artystycznego (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa):**

1. Machaczka M. Genetic and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *International Review of Allergology and Clinical Immunology*. 2011;17(3-4):63–71. (Impact factor brak; KBN 6)
  2. Machaczka M., Vaktnäs J, Klimkowska M, Hägglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leukemia and Lymphoma*. 2011;52(4):613–619. (Impact factor 2,580; KBN 20)
  3. Machaczka M., Vaktnäs J, Klimkowska M, Nahi H, Hägglund H. Acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with multiple myeloma. *Medical Oncology*. 2011;28(2):539–543. (Impact factor 2,140; KBN 13)
  4. Machaczka M., Vaktnäs J, Chiang SC, Bryceson YT. Alemtuzumab treatment for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2010;Oct;7(10). doi: 10.1038/nrclinonc.2010.40-c1 (Impact factor 10,787; KBN 45)
  5. Machaczka M., Nahi H, Karbach H, Klimkowska M, Hägglund H. Successful treatment of recurrent malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with a modified HLH-94 immunochemotherapy and allogeneic stem cell transplantation. *Medical Oncology*. 2012;29(2):1231–1236. (Impact factor 2,140; KBN 20)
  6. Mouggiakakos D\*, Machaczka M\*, Jitschin R\*, Klimkowska M, Entesarian M, Bryceson YT, Henter J-I, Sander B, Le Blanc K. Treatment of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis with third-party mesenchymal stromal cells. *Stem Cells and Development*. 2012; 21(17):3147–3151. (Impact factor 4,459; KBN 35)
- \* - Oznaczeni autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania tego artykułu
7. Machaczka M., Sydor W, Rucińska M, Szostek M, Musiał J. (2011) Autoimmune-Associated Hemophagocytic Syndrome/Macrophage Activation Syndrome (chapter 5), in Fang-Ping Huang (Editor), *Autoimmune Disorders – Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights*, InTech – Open Access Publisher, Rijeka (Croatia), pp. 79–104. (ISBN 978-953-307-653-9, Hard cover, 614 pages).
  8. Machaczka M., Klimkowska M, Chiang SC, Meeths M, Mueller M-L, Gustafsson B, Henter J-I, Bryceson YT. Development of classical Hodgkin lymphoma in an adult with biallelic *STXBP2* mutations. *Haematologica*. 2012; 97:xxx. Oct 25 [Epub ahead of print] doi:10.3324/haematol.2012.073098 (Impact factor 6,424; KBN 40)

Łączny wskaźnik oddziaływania (impact factor) cyklu prac naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego habilitanta wynosi 28,53.

**c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:**

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), zwana dawniej także zespołem hemofagocytarnym (ang. hemophagocytic syndrome) jest zaburzeniem immunoregulacji, powodowanym przez różne czynniki wrodzone i nabyte. Przyjmuje się, że zapadalność na wrodzone postaci HLH wśród dzieci wynosi 0,12 na 100 000/rok. Zapadalność na HLH wśród osób dorosłych nie jest znana.

HLH jest zespołem objawów chorobowych wynikającym z wygórowanego odczynu zapalnego, który rozwija się na skutek nadmiernego uwalniania różnych mediatorów zapalenia, takich jak tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ , interferon(INF)- $\gamma$ , interleukina(IL)-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 $\alpha$ , hemopoetycznych czynników wzrostu (np. GM-CSF) przez aktywowane makrofagi/histiocyty oraz limfocyty T. Niekontrolowana aktywacja oraz proliferacja limfocytów T i makrofagów spowodowana jest zwykle upośledzeniem mechanizmów wygaszania zapalenia, z powodu niedostatecznej aktywności cytotoksycznej komórek NK oraz CD8<sup>+</sup> cytotoksycznych limfocytów T. HLH to schorzenie rzadkie, ale o poważnym rokowaniu, które bez odpowiedniego leczenia prowadzi zazwyczaj do śmierci pacjenta.

Celem przedstawianej pracy habilitacyjnej było bliższe poznanie słabo dotąd zbadanych zagadnień związanych z występowaniem, symptomatologią oraz leczeniem HLH wśród osób dorosłych. Podjęto również próbę wskazania nowych metod leczenia HLH oraz spojrzenia na HLH w szerszym kontekście możliwego wpływu zaburzeń cytotoksyczności na onkogenezę.

Praca powstała w oparciu o materiał kliniczny zebrany w Klinice Chorób Wewnętrznych Szpitala w Varberg (Szwecja), Centrum Hematologicznego Karolinska Szpitala Uniwersyteckiego Karolinska w Sztokholmie (Szwecja) kierowanego przez Pana Profesora Pera Ljungmana oraz w II Katedrze Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie kierowanej przez Pana Profesora Jacka Musiałę. Całość materiału wykorzystanego w pracy habilitacyjnej została uzyskana w latach 1996–2012.

Na rozprawę habilitacyjną składa się cykl 8 prac dotyczących HLH u osób dorosłych. Jako wstęp wykorzystany został artykuł poglądowy habilitanta zatytułowany „Genetic and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis”, który został opublikowany na zaproszenie w



*International Review of Allergology and Clinical Immunology*, w 2011 roku. W pracy tej przedstawiono aktualny stan wiedzy w zakresie HLH. Zwraca się w niej uwagę na trudności w szybkiej diagnostyce HLH z uwagi na fakt, że typowe objawy HLH, takie jak uporczywa gorączka, powiększenie śledziony i cytopenia we krwi obwodowej są niespecyficzne. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się typową dla HLH hiperferrytynemię (nierzadko  $>10\,000\ \mu\text{g/L}$ ), a ponadto mogą wystąpić hipertrójglicydemia, hipofibrynogenemia, koagulopatia, hiponatremia, podwyższenie poziomu bilirubiny i transaminaz wątrobowych. W postaciach o ciężkim przebiegu dochodzi do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Wyróżnia się 2 formy HLH: pierwotną (genetyczną) oraz wtórną (nabytą). HLH uwarunkowane genetycznie dzieli się na postaci rodzinne oraz na postaci występujące we wrodzonych zespołach niedoborów immunologicznych. Postacie rodzinne (ang. familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL) są dziedziczone autosomalnie recesywnie i zależą od występowania różnych mutacji w genach kodujących białka niezbędne dla cytotoxyczności limfocytów (*PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2*). W FHL limfohistiocytoza hemofagocytarna jest jedyną manifestacją choroby. We wrodzonych zespołach niedoborów immunologicznych (zespół Chédiak-Higashi, zespół Griscelli 2, limfoproliferacyjny zespół związany z chromosomem X) HLH nie jest objawem stałym i może występować obok innych, charakterystycznych dla tych zespołów objawów.

Wtórne formy HLH (ang. secondary HLH, sHLH) rozwijają się jako następstwo intensywnej aktywacji immunologicznej wywołanej przez: (1) zakażenie (ang. infection-associated HLH, I-HLH), (2) chorobę autoimmunologiczną (ang., autoimmune-associated HLH, A-HLH) lub (3) nowotwór (ang. malignancy-associated HLH, M-HLH). Najczęstszą przyczyną sHLH są infekcje, z czego najczęściej wirusem Epstein-Barr (EBV).

W roku 2004 The Histiocyte Society opracowało obecnie obowiązujące zalecenia diagnostyczne dotyczące rozpoznawania HLH. Według tych wytycznych (HLH-2004), konieczne jest stwierdzenie występowania co najmniej 5 z 8 kryteriów diagnostycznych, aby móc rozpoznać HLH. Kryteria te to: (1) gorączka, (2) powiększenie śledziony, (3) cytopenia (obejmująca  $\geq 2$  linii komórkowych; stężenie hemoglobiny we krwi obwodowej  $<90\ \text{g/L}$ , stężenie płytek krwi we krwi obwodowej  $<100 \times 10^9/\text{L}$ , stężenie granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej  $<1,0 \times 10^9/\text{L}$ ), (4) hiperferrytynemia ( $>500\ \mu\text{g/L}$ ), (5) hipertrójglicydemia (trójglicerydy na czczo  $>3,0\ \text{mmol/L}$ ) i/lub hipofibrynogenemia ( $<1,5\ \text{g/L}$ ), (6) hemofagocytoza w szpiku kostnym i/lub śledzionie i/lub wątrobie, (7) podwyższone stężenie rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sIL-2R), zwanego także sCD25, w

osoczu (>2 400 U/L), (8) obniżona (lub zerowa) aktywność komórek NK. Do rozpoznania FHL wystarczy stwierdzenie występowania typowych dla FHL mutacji (przy użyciu molekularnych metod genetycznych), niezależnie od ilości spełnionych kryteriów według HLH-2004.

Następne trzy prace (2–4) dotyczą problematyki występowania, manifestacji klinicznych i leczenia wtórnego HLH w przebiegu choroby nowotworowej. M-HLH występuje najczęściej u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi typu T komórkowego lub z komórek NK (ang. natural killer), ale może również wystąpić w przebiegu innych nowotworów hematologicznych (chłoniaki nieziarnicze B komórkowe, choroba Hodgkina, szpiczak plazmocytowy, zespoły mielodysplastyczne, ostre i przewlekłe białaczki) oraz guzów litych (grasiczak, nowotwory germinalne, rak wątrobowokomórkowy i inne raki).

Celem pracy pt. „Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center”, opublikowanej w renomowanym czasopiśmie hematologicznym *Leukemia & Lymphoma* w 2011 roku, było określenie zapadalności na M-HLH wśród dorosłych w oparciu o retrospektywną analizę populacyjną. Dodatkowymi celami pracy było opisanie typowych objawów klinicznych i laboratoryjnych, wyników leczenia oraz przebiegu M-HLH u dorosłych. Celem pracy pt. „Acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with multiple myeloma” było omówienie problemu występowania M-HLH w przebiegu szpiczaka plazmocyтового. Poza szczegółowym opisem własnego przypadku, zamieszczono w niej kompletny przegląd dostępnej literatury naukowej dotyczącej omawianego zagadnienia. Praca zatytułowana „Alemtuzumab treatment for hemophagocytic lymphohistiocytosis” jest opisem przypadku dorosłego pacjenta z przewlekłą białaczką limfatyczną i M-HLH oraz polemiki na temat stosowania w HLH leczenia biologicznego z użyciem przeciwciał monoklonalnych anti-CD52 (Campath). Praca ta została opublikowana w formie listu do redakcji w renomowanym czasopiśmie *Nature Reviews Clinical Oncology* posiadającym wysoki IF 10,787.

Kolejne dwie prace (5–6) poruszają zagadnienie użyteczności nowych form terapii w leczeniu genetycznych i wtórnych postaci HLH. Terapia każdej formy HLH opiera się na wygaszaniu pobudzonego układu immunologicznego poprzez zniszczenie aktywowanych CD8+ limfocytów T oraz makrofagów oraz usunięciu czynnika wywołującego HLH. Leczenie HLH jest trudne, obarczone wieloma komplikacjami oraz wysoką śmiertelnością. Celem pracy pt. „Successful treatment of recurrent malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with a modified HLH-94 immunochemotherapy and allogeneic stem cell



transplantation”, opisującej szczegółowo przebieg nawrotowego M-HLH, było zwrócenie uwagi na przydatność allogenicznego przeszczepienia komórek hemopoetycznych (ang. allogeneic stem cell transplantation; allo-SCT) nie tylko we wrodzonych postaciach HLH takich jak FHL, ale również w przypadkach opornego na leczenie, nawrotowego M-HLH. Celem pracy oryginalnej zatytułowanej „Treatment of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis with third-party mesenchymal stromal cells” było przedstawienie (po raz pierwszy w świecie) zastosowania allogenicznych multipotencjalnych mezenchymalnych komórek zrębowych (ang. mesenchymal stromal cells; MSCs) w leczeniu wrodzonej postaci HLH (FHL). W pracy tej podjęta została próba określenia potencjału immunomodulującego MSCs w przypadku opornego na leczenie, pełnoobjawowego HLH w przebiegu FHL.

Następna praca pt. „Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome/Macrophage activation syndrome ” jest rozdziałem w międzynarodowej książce. A-HLH, pomimo propozycji ujednoczenia nazewnictwa HLH, zwany w dalszym ciągu przez wielu reumatologów zespołem aktywacji makrofagów (ang. macrophage activation syndrome, MAS), występuje najczęściej w układowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (7–10% przypadków). A-HLH może również wystąpić w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych jednak wiedza na ten temat, zwłaszcza w odniesieniu do osób dorosłych jest bardzo ograniczona. Celem pracy było przedstawienie mało poznanej problematyki A-HLH u dorosłych na bazie doświadczeń II Katedry Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Poza opisem serii przypadków A-HLH, ze zwróceniem uwagi na symptomatologię, wyniki badań dodatkowych i leczenie, w pracy przedstawiono dokładnie aktualny stan wiedzy dotyczący A-HLH.

Ostatnia publikacja cyklu zatytułowana „Development of classical Hodgkin lymphoma in an adult with biallelic *STXBP2* mutations ” została opublikowana w renomowanym czasopiśmie *Haematologica*. Celem tej pracy oryginalnej było zwrócenie uwagi na możliwy wpływ wrodzonych defektów cytotoxyczości prowadzących do HLH na onkogenezę i rozwój nowotworów hematologicznych. W pracy tej stwierdzono u pacjentki z FHL rozległe naciekanie tkanki chłoniaka Hodgkina przez CD8+ cytotoxyczne limfocyty T o poważnie zaburzonej degranulacji ziarnistości cytotoxycznych. Podobne zmiany stwierdzono w przypadku komórek NK. Warty podkreślenia jest fakt, że pomimo iż gwałtowny rozrost chłoniaka Hodgkina nastąpił u chorej ze znanymi mutacjami w genie *STXBP2* (prowadzącymi do rozwoju FHL typu 3), to nie zaobserwowano jednoczesnej reaktywacji HLH w okresie rozwoju nowotworu.

## **Wnioski i podsumowanie pracy:**

Główne wnioski wynikające z przedstawionych badań:

Ad 1.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna jest rzadkim zespołem chorobowym, w którym na skutek zaburzeń immunoregulacji dochodzi do wygórowanego odczynu zapalnego o poważnym rokowaniu. Problem HLH wśród dorosłych jest mało poznany, a sam zespół prawdopodobnie niejednokrotnie nie rozpoznawany. HLH u dorosłych jest najczęściej spowodowana przez czynniki nabyte (I-HLH, A-HLH, M-HLH), ale może w rzadkich przypadkach, zwłaszcza u młodych dorosłych, mieć podłoże wrodzone (FHL).

Ad 2.

Zapadalność na M-HLH u dorosłych została określona na 1/280 000/rok (lub 0,36/100 000/rok). Wynik ten należy traktować z ostrożnością ze względu na małą liczebność badanej grupy, chociaż długi okres obserwacji (14 lat) zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników. Stwierdzane objawy kliniczne M-HLH były podobne do tych znanych z FHL. Przebieg kliniczny M-HLH był agresywny we wszystkich analizowanych przypadkach. Leczenie oparte na protokole HLH-94, sprawdzonym w leczeniu FHL, daje w porównaniu z innymi rodzajami leczenia (w tym objawowym) najlepsze wyniki w M-HLH, ale całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie był na poziomie 50%, dlatego konieczne jest poszukiwanie skuteczniejszych metod leczenia M-HLH. Powikłanie przebiegu M-HLH przez infekcję, prowadziło do zaostrzenia objawów klinicznych i zgonu, dlatego profilaktyka i skuteczne leczenie zakażeń jest niezwykle istotne w wypadku M-HLH.

Ad 3.

M-HLH może występować u dorosłych w związku z nowotworami hematologicznymi innymi niż chłoniaki z komórek T lub NK. Ponadto, nawet pacjenci poddawani w remisji procedurze autologicznego przeszczepienia komórek hemopoetycznych, mogą po wykonaniu zabiegu rozwijać HLH o letalnym przebiegu.

Ad 4.

Należy ostrożnie podchodzić do leczenia biologicznego HLH z użyciem przeciwciał monoklonalnych anti-CD52 (Campath). Wyniki dotychczasowych obserwacji są sprzeczne. Nasze wyniki wskazują, że stosowanie anti-CD52 w leczeniu chorych z nowotworem hematologicznym może prowadzić do rozwoju HLH.

Ad 5.

Allogeniczne przeszczepienie komórek hemopoetycznych może być skuteczną metodą leczenia w przypadku nawrotowych i opornych postaci M-HLH, zwłaszcza w przypadku nowotworów hematologicznych. Postulujemy, aby w wybranych przypadkach, ta metoda leczenia M-HLH była rozważana przy ustalaniu strategii leczenia nowotworu przebiegającego z M-HLH.

Ad 6.

Pierwsze w świecie zastosowanie allogenicznych multipotencjalnych mezenchymalnych komórek zrębowych sugeruje, że terapia immunomodulująca z ich zastosowaniem może pozwolić na uzyskiwanie porządanego efektu immunosupresyjnego w FHL. Ponadto, otrzymane wyniki pozwalają mieć nadzieję, że użycie MSCs może w przypadku niektórych chorych pomóc w uniknięciu zastosowania cytostatyków do opanowaniu ostrego rzutu HLH. Można również spekulować, że użycie MSCs pomoże w uzyskaniu niezbędnego czasu na podjęcie działań zmierzających do przygotowania allogenicznego przeszczepienia komórek hemopoetycznych u pacjentów z FHL (czy szerzej z HLH).

Ad 7.

A-HLH u dorosłych może przebiegać w sposób agresywny i zagrażający życiu chorego. Objawy A-HLH są nieraz trudne do odróżnienia od zaostrzenia choroby autoimmunologicznej pacjenta, co zwiększa ryzyko opóźnionego rozpoznania A-HLH i włączenia odpowiedniego leczenia. Zastosowanie w leczeniu ciężkich przypadków A-HLH protokołu HLH-94 (stosowanego w FHL) może korzystnie wpływać na wynik leczenia A-HLH u dorosłych.

Ad 8.

Mutacje w genie *STXBP2*, zaburzające egzocytozę ziarnistości cytotoksycznych (zawierających perforynę) przez komórki NK oraz CD8+ cytotoksyczne limfocyty T do



synapsy immunologicznej, mogą powodować rozwój FHL typu 3. Po raz pierwszy w świecie zwraca się uwagę na możliwość związku wrodzonych defektów cytotoksyczności, innych niż niedobór perforyny, z powstawaniem nowotworów hematologicznych. Spostrzeżenie to może mieć wpływ na podejmowanie decyzji o strategii leczenia chorych z FHL z zaburzeniami egzocytozy ziarnistości cytotoksycznych. U tych pacjentów bowiem, w perspektywie długoterminowej, należy brać pod uwagę nie tylko ryzyko wystąpienia FHL, ale także ryzyko rozwoju nowotworu.

Podsumowując, limfohistiocytoza hemofagocytarna jest hetereogennym zespołem chorobowym, o niejasnej patogenezie postaci wtórnych, który zwłaszcza u osób dorosłych wymaga dalszych badań. Z powodu ostrego i nieraz ciężkiego przebiegu HLH, znajomość objawów i kryteriów diagnostycznych tego zespołu chorobowego wśród lekarzy różnych specjalności jest konieczna dla jak najszybszego ustalenia rozpoznania HLH oraz włączenia właściwego leczenia. Warto zwrócić uwagę, że M-HLH może wystąpić przed lub w trakcie leczenia znanego nowotworu, ale też jako pierwsza manifestacja jeszcze niezdiagnozowanego nowotworu. W leczeniu HLH nadzieję na osiągnięcie lepszych wyników pozwala mieć rozszerzenie wskazań do zastosowania allogenicznego przeszczepienia komórek hemopoetycznych na oporne postaci wtórnego HLH, jak również wykorzystanie przeszczepienia allogenicznych multipotencjalnych mezenchymalnych komórek zrębowych w FHL, a może w dalszej perspektywie również w sHLH. Niewykluczone jest także, iż lepsze poznanie patomechanizmów zaburzeń cytotoksyczności pozwoli na zrozumienie części zjawisk związanych z onkogenezą u człowieka.

## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych):

### a) analiza bibliometryczna:

Łączna ilość publikacji naukowych habilitanta: 44 prace twórcze, w tym jako pierwszy autor w 30 pracach.

Rodzaj publikacji	Ilość publikacji jako 1-szy autor	Ilość publikacji jako 2-gi lub 3-ci autor	Ilość publikacji jako ostatni autor	Łączna ilość publikacji w danej kategorii
Prace oryginalne	14	3	-	21
Prace poglądowe	7	4	1	12
Opisy przypadków	7	-	1	8
Listy do redakcji	2	-	-	3
<b>RAZEM</b>	<b>30</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>44</b>

**Wskaźnik Impact Factor: 84**

**Wskaźnik KBN/MNiSW: 619**

**Liczba cytowań: 175** (wg bazy **ISI Web of Science** 1945-2012 z 30.08.2012 r.)

**Liczba cytowań: 212** (wg bazy **Scopus** z dnia 24.11.2012 r.)

**Liczba cytowań: 273** (wg bazy **Google Scholar** z dnia 14.11.2012 r.)

**Autor lub współautor 45 streszczeń zjazdowych** (37 na konferencjach międzynarodowych; 8 na krajowych)

**Autor lub współautor 3 publikacji popularno-naukowych**

**Autor lub współautor 2 rozdziałów w podręcznikach o zasięgu międzynarodowym** (wydawnictwa anglojęzyczne)

**Współczynnik Hirscha: 4** wg bazy **ISI Web of Science**

**5** wg bazy **Scopus**

**b) Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich**

*Fred Hutchinson Cancer Research Center (Seattle, USA)*, 1999 (6 miesięcy), Division of Clinical Research, Visiting Physician

*Department of Hematology, University of Salamanca (Salamanca, Hiszpania)*, 2000 (3 tygodnie), stypendium naukowe

*Department of Hematology, Göteborgs Universitet, Sahlgrenska Akademin (Göteborg, Szwecja)*, 2005 (2 miesiące), staż pospecjalizacyjny

**c) Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych**

1. Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, 1996–2002, członek

2. European Haematology Association, 1999–2003, członek

3. American Society of Hematology, 2000–obecnie, członek korespondent

4. European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2000–obecnie, członek

5. Swedish Society of Hematology (Svensk Förening för Hematologi, SFH), 2005–obecnie, członek oraz przedstawiciel Regionu Sztokholm w Komisji Jakości (Kvalitetsutskottet) SFH

6. European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD), 2010–obecnie, członek-reprezentant krajów skandynawskich w EWGGD

7. Histiocyte Society, 2010–obecnie, członek

**d) Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism**

*American Journal of Blood Research* (indeksowany przez PubMed), od 2012, wydawca czasopisma: e-Century Publishing Corporation, członek stowarzyszony rady naukowej

**e) Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych**

W swej dotychczasowej pracy zawodowej pełniłem rolę recenzenta w >10 czasopismach naukowo-badawczych, w tym m.in. w *Bone Marrow Transplantation* (10 razy), *Archives of Medical Science* (18 razy), *Annals of Internal Medicine*, *Haematologica*, *British Journal of Haematology*, *Folia Histochemica et Cytobiologica*, *Journal of Clinical Rheumatology*, *European Journal of Internal Medicine*, *Wiener Medizinische Wochenschrift*.

**f) Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych**

1. XVII Krajowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Kraków, 25-26 wrzesień 1997, członek komitetu organizacyjnego.

2. Annual Regional Hematology Meeting, 27-28 kwiecień 2006, Varbergs Kurort Hotell & Spa, Varberg (Szwecja), przewodniczący komitetu organizacyjnego.

3. International Workshop on type 3 Gaucher disease, 5 czerwiec 2009, Sky City Conference Center Arlanda, Sztokholm (Szwecja), przewodniczący komitetu organizacyjnego.

4. 10<sup>th</sup> International Meeting of the European Working Group on Gaucher Disease, 28-30 czerwiec 2012, Paryż (Francja), współprzewodniczący sesji tematycznej oraz współprzewodniczący sesji plakatowej.

5. 4<sup>th</sup> Gaucher Leadership Forum (Transforming Care of Gaucher Disease), 21-22 wrzesień 2012, Monachium (Niemcy), współprzewodniczący sesji tematycznej.

**g) Nagrody i wyróżnienia**



1. List gratulacyjny od Prezesa Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) Profesora dr hab. med. Wiktora W. Jędrzejczaka, 1997, podziękowanie za wkład pracy w organizację XVII Krajowego Zjazdu PTHiT, 25-26 wrzesień 1997 w Krakowie.
2. Young Investigator Travel Award, 2000, European Haematology Association (EHA), przyznana w związku z uzyskaniem wysokiej oceny pracy przyjętej do prezentacji na dorocznym kongresie EHA w Birmingham.
3. Travel Award, 2012, European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD), przyznana w związku z uzyskaniem wysokiej oceny pracy przyjętej do prezentacji na kongresie EWGGD w Paryżu (odbywającym się co 2 lata).

#### **h) Osiągnięcia i działalność dydaktyczna i w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki**

1. Ćwiczenia i seminaria z zakresu Propedeutyki Chorób Wewnętrznych dla studentów III roku Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, jako asystent w Klinice Hematologii CMUJ, lata 1996–2001
2. Ćwiczenia i seminaria z zakresu Hematologii dla studentów IV-V roku Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, jako asystent w Klinice Hematologii CMUJ, lata 1996–2001
3. Ćwiczenia z Propedeutyki Chorób Wewnętrznych dla studentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców (School of Medicine in English) Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, jako asystent w Klinice Hematologii CMUJ, lata 1997–2001
4. Ukończenie kursu „Podstawy pedagogiki w nauczaniu akademickim (Basic pedagogy in higher education)”, Karolinska Institutet w Sztokholmie, 2012 (5 tygodni), uczestnik.
5. Kurs „Hematologia – od lekarza pierwszego kontaktu do kliniki uniwersyteckiej” (czas trwania 5 tygodni; odbywa się raz na pół roku/raz na semestr) z zakresu hematologii dla studentów medycyny ostatnich lat studiów (5-6 rok Wydziału Lekarskiego) Karolinska Institutet w Sztokholmie, 2010–obecnie, kierownik kursu i wykładowca.

6. Kurs podyplomowy dla lekarzy o lizosomalnych chorobach spichrzeniowych (zaplanowany na 4 godziny), certyfikowany przez IPULS (Institute for the Professional Development of Physicians in Sweden), 2006-2010, współtwórca i wykładowca w 27 kursach.
7. Rozdział poświęcony chorobie Gauchera w domenie Krajowej Rady ds. Zdrowia i Opieki Społecznej – Socialstyrelsen (ang. The National Board of Health and Welfare), szwedzkim odpowiedniku ministerstwa zdrowia, 2009, współautor:  
[http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/gaucherssjukdom#anchor\\_17](http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/gaucherssjukdom#anchor_17)
8. Rozdział poświęcony chorobie Gauchera w domenie Internetmedicin.se (internetowe kompendium wiedzy medycznej dla lekarzy), 2007, autor:  
[http://www.internetmedicin.se/dyn\\_main.asp?page=2257](http://www.internetmedicin.se/dyn_main.asp?page=2257)
9. Rozdział poświęcony limfohistiocytozie hemofagocytarnej (HLH) w domenie Internetmedicin.se (internetowe kompendium wiedzy medycznej dla lekarzy), 2008, współautor: [http://www.internetmedicin.se/dyn\\_main.asp?page=2300](http://www.internetmedicin.se/dyn_main.asp?page=2300)
10. Opracowanie ogólnodostępnej strony ‘www’ na temat choroby Gauchera (w języku szwedzkim i angielskim) dla pacjentów, ich rodzin oraz personelu medycznego, 2008, autor i redaktor: [www.gauchercenter.org](http://www.gauchercenter.org)
11. Opracowanie broszury pt. „Uszkodzenia układu kostnego w następstwie choroby Gauchera (Skelettskador som följd av Gauchers sjukdom)” dla pacjentów, ich rodzin oraz personelu medycznego, wydanej przez Actelion Pharmaceuticals AB w języku szwedzkim oraz przetłumaczonej na języki duński, norweski oraz fiński, 2009, autor.
12. Rozdziały w broszurach informacyjnych na temat choroby Gauchera wydawanych przez szwedzkie narodowe centrum d/s chorób rzadkich ÅGRENSKA (pozostające pod egidą królowej Szwecji Sylwii), dwukrotnie: w 2007 (Newsletter /Nyhetsbrev/ nr 299) oraz 2011 (Newsletter /Nyhetsbrev/ nr 391), współautor.
13. Przygotowanie ‘Grand Round’ w Karolinska University Hospital na temat limfohistiocytozy hemofagocytarnej, 7 kwiecień 2010, Sztokholm (Szwecja), organizator i wykładowca.

### **i) Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji**

#### 1. Opieka nad lekarzami w toku specjalizacji:

- a) Varberg Hospital – jeden wyspecjalizowany lekarz (Johan Andreasson) w zakresie chorób wewnętrznych (2008) dla którego pełniłem rolę kierownika specjalizacji.
- b) Karolinska University Hospital – jeden wyspecjalizowany lekarz (Fredrik Bernhardsson) w zakresie hematologii (2010) dla którego pełniłem rolę kierownika specjalizacji.

2. Opieka w Sztokholmie nad polskimi studentami medycyny z Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, biorącymi udział w fakultatywnym kursie, organizowanym w Sztokholmie wspólnie przez Karolinska Institutet i Collegium Medicum UJ, 4 studentów w latach 2010–12.

3. Opieka nad lekarzami i studentami medycyny w Centrum Hematologicznym Karolinska, prowadzenie badań naukowych oraz pisanie prac naukowych, 2008–obecnie, Karolinska University Hospital Huddinge, 10 osób.

### **j) Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego**

1. Martin Paucar Arce, 2011–obecnie, ‘Studies on monogenic causes of movement disorders’, Karolinska Institutet w Sztokholmie (Szwecja), promotor pomocniczy.
2. Johan Andreasson, 2012–obecnie, ‘Studies on novel therapeutic models in multiple myeloma’, Karolinska Institutet w Sztokholmie (Szwecja), promotor pomocniczy.

### **k) Wykonane ekspertyzy lub inne opracowania na zamówienie**

1. Maciej Machaczka, 2007–2008, opracowanie koncepcji stworzenia nowego ośrodka hematologicznego leczenia otwartego (przychodnia oraz ośrodek dziennego leczenia) w szpitalu Varberg w Szwecji, a następnie nadzór nad wykonaniem założeń projektu. Ośrodek ten został oddany do użytku pod koniec 2008 roku i funkcjonuje do chwili obecnej.
2. Maciej Machaczka, 2012, ‘Choroba Gauchera w Szwecji’, Informationscentrum för ovanliga diagnoser, Göteborgs Universitet, Sahlgrenska Akademin (Centrum informacyjne dla chorób rzadkich przy Uniwersytecie Göteborgskim, Akademia Sahlgrenska).



**l) omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych, nie wchodzących w skład osiągnięcia wymienionego w pkt. 4:**

Poza publikacjami na temat HLH, których nie zamieściłem w spisie wydzielonego osiągnięcia w pkt. 4, moje pozostałe zainteresowania naukowe koncentrowały się wokół następujących tematów:

1. Choroba Gauchera
2. Przeszczepianie allogenicznych komórek hemopoetycznych
3. Ostra białaczka szpikowa
4. Varia

Poniżej wyróżnione zostały ważniejsze publikacje naukowe z poszczególnych w/w tematów:

**Ad. 1 – *Choroba Gauchera*:**

1. Machaczka M, Rucinska M, Skotnicki AB, Jurczak W (1999). Parkinson's syndrome preceding clinical manifestation of Gaucher's disease. *American Journal of Hematology*, 61(3): 216–217. (*Impact factor* 1,461; KBN 9)
2. Rudzki Z, Okoń K, Machaczka M, Rucińska M, Papla B, Skotnicki AB (2003). Enzyme replacement therapy reduces Gaucher cell burden but may accelerate osteopenia in patients with type I disease – a histological study. *European Journal of Haematology*, 70(5): 273–281. (*Impact factor* 1,714; KBN 10)
3. Machaczka M, Lerner R, Klimkowska M, Hägglund H (2009). Treatment of multiple myeloma in patients with Gaucher disease. *American Journal of Hematology*, 84(10): 694–696. (*Impact factor* 2,610; KBN 15)
4. Machaczka M, Klimkowska M, Regenthal S, Hägglund H (2011). Gaucher disease with foamy transformed macrophages and erythrophagocytic activity. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34(1): 233–235. (*Impact factor* 3,577; KBN 27)
5. Machaczka M, Paucar Arce M, Rucinska M, Yoshitake T, Kehr J, Jurczak W, Skotnicki AB, Månsson J-E, Tyłki-Szymanska A, Svenningsson P (2012). A twelve-year follow-up study on a case of early-onset parkinsonism preceding clinical manifestation of Gaucher disease. W: *JIMD Reports – Case and research reports*, 2011/3. Ed. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Springer Heidelberg Dordrecht London New York, pp. 53–57. (ISBN 978-3-642-24935-8, ISSN 2192-8304)
6. Machaczka M, Hast R, Dahlman I, Lerner R, Klimkowska M, Engvall M, Hägglund H (2012). Substrate reduction therapy with miglustat for type 1 Gaucher disease: A retrospective analysis from a single institution. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 117(1): 28–34. (*Impact factor* 1,063; KBN 20)

7. Machaczka M, Klimkowska M, Hägglund H (2012). Unexpected cure from cutaneous leukocytoclastic vasculitis in a patient treated with N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) for Gaucher disease. *Advances in Medical Sciences*, 57(1): 169–173. (Impact factor 0,952; KBN 15)

#### Ad. 2 – *Przeszczepianie allogenicznych komórek hemopoetycznych:*

1. Machaczka M, Rucińska M, Skotnicki AB (1999). Przeszczepianie allogenicznych komórek hemopoetycznych z zastosowaniem niemieloablacyjnego leczenia kondycjonującego: minitransplantacja. *Przegląd Lekarski*, 56(10): 633–637. (KBN 5)

2. Machaczka M, Rucinska M, Wilczynski J, Zawilinska B, Piatkowska-Jakubas B, Uracz D, Skotnicki AB (2003). The Occurrence of Acute Graft-Versus-Host Disease and Infectious Complications in Patients with Acute and Chronic Myeloid Leukemia who Underwent Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Transplantation in Hematology and Oncology*, 2: 228–232. (KBN 6)

3. Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, Machaczka M, Bierings M, Bosi A, Gratecos N, Cordonnier C; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (2003). Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 31(6): 481–486. (Impact factor 2,172; KBN 11)

4. Machaczka M, Kalaitzakis E, Eleborg L, Ljungman P, Hägglund H (2010). Comparison of general vs regional anaesthesia for BM harvesting: a retrospective study of anaesthesia-related complications. *Bone Marrow Transplantation*, 45(1): 53–61. (Impact factor 3,660; KBN 27)

5. Remberger M, Ackefors M, Berglund S, Blennow O, Dahllöf G, Dlugosz A, Garming-Legert K, Gertow J, Gustafsson B, Hassan M, Hassan Z, Hauzenberger D, Hägglund H, Karlsson H, Klingspor L, Kumlien G, Le Blanc K, Ljungman P, Machaczka M, Malmberg K-J, Marschall H-U, Mattsson J, Olsson R, Omazic B, Sairafi D, Schaffer M, Svahn B-M, Svenberg P, Swartling L, Szakos A, Uhlin M, Uzunel M, Watz E, Wernerson A, Wikman A, Wikström A-C, Winiarski J, Ringdén O (2011). Improved survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in recent years. A single-center study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17(11): 1688–1697. (Impact factor 3,873; KBN 32)

6. Redjoul R, Toma A, Hicheri Y, El Maaroufi H, Maertens J, Vigouroux S, Lioure B, Machaczka M, Pautas C, Bories D, Wagner-Ballon O, Gaulard P, Martin-Garcia N, Maury S, Cordonnier C (2012). Hemophagocytic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: More a graft-rejection than an infectious process? *European Journal of Haematology*, 88(5): 458–460. (Impact factor 2,614; KBN 25)

7. Machaczka M, Johansson JE, Remberger M, Hallböök H, Malm C, Lazarevic VL, Wahlin A, Omar H, Juliusson G, Kimby E, Hägglund H (2012). Allogeneic hematopoietic stem cell transplant with reduced-intensity conditioning for chronic lymphocytic leukemia in Sweden:



does donor T-cell engraftment 3 months after transplant predict survival? *Leukemia and Lymphoma*, 53(9): 1699–1705. (*Impact factor* 2,580; KBN 20)

Ad. 3 – *Ostra białaczka szpikowa:*

1. Skotnicki AB, Machaczka M, Rucińska M (1998). Oporność wielolekowa na cytostatyki w ostrej białaczce szpikowej – mechanizmy i znaczenie kliniczne. *Acta Haematologica Polonica*, 29(1): 25–37. (KBN 1 wg 1999 r.)

2. Machaczka M, Rucińska M, Balana-Nowak A, Skotnicki AB (2001). Znaczenie kliniczne ekspresji glikoproteiny-P w ostrej białaczce szpikowej u dorosłych. *Acta Haematologica Polonica*, 32(sup11): 193–205. (KBN 4)

3. Nahi H, Remberger M, Machaczka M, Ungerstedt J, Mattson J, Ringdén O, Le Blanc K, Ljungman P, Hägglund H (2012). Different impact of intermediate and unfavourable cytogenetics at the time of diagnosis on outcome of *de novo* AML after allo-SCT: a long-term retrospective analysis from a single institution. *Medical Oncology*, 29(4): 2348–2358. (*Impact factor* 2,140; KBN 20)

4. Machaczka M, Wahlin BE, Piatkowska-Jakubas B, Rucinska M, Jurczak W, Balana-Nowak A, Klimkowska M, Hägglund H, Skotnicki AB (2012). Association between P-glycoprotein and lymphoid antigens expression on myeloblasts versus therapy response and survival in *de novo* acute myeloid leukemia: long-term follow-up results. *Medical Oncology*, 29(3): 2070–2076. (*Impact factor* 2,140; KBN 20)


Ad. 4 – *Varia:*

1. Machaczka M, Hubert J, Kasina F, Klimkowska M (2011). Eosinophilia as a presenting symptom of the metastatic lung adenocarcinoma with an unknown primary localization. *Central European Journal of Medicine*, 6(5): 541–544. (*Impact factor* 0,312; KBN 13)

2. Machaczka M (2012). Mantle cell lymphoma successfully treated in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2: a rare combination of two malignancies. *Medical Oncology* 2012; 29(3): 2174–2175. (*Impact factor* 2,140; KBN 20)

3. Kleinotiene G, Posiunas G, Raistenskis J, Zurauskas E, Stankeviciene S, Daugelaviciene V, Machaczka M (2012). Liposomal amphotericin B and surgery as successful therapy for pulmonary *Lichtheimia corymbifera* zygomycosis in a pediatric patient with acute promyelocytic leukemia on antifungal prophylaxis with posaconazole. *Medical Oncology*, [Accepted Oct 15, 2012] (*Impact factor* 2,140; KBN 20)

29.11.2012 r.

  
.....  
Dr n/med. Maciej Machaczka