

### Titolo

## Recenti progressi nella diagnostica e nel trattamento delle patologie ematologiche e oncologiche

### Coordinatori

Dottor Francesco Frassoni, Dottor Alberto Garaventa

### Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

Le linee di ricerca di questi settori verteranno sullo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici nei tumori solidi pediatrici (in particolare per quanto riguarda lo studio di nuovi farmaci antitumorali nel Neuroblastoma, nelle Neoplasie Cerebrali), nelle Leucemie Acute, nelle Sindromi Emofagocitiche e nelle Insufficienze Midollari in pediatria nelle quali verranno implementati anche registri di patologia. Nel campo del trapianto di cellule staminali emopoietiche verrà approfondito lo studio di nuovi farmaci e approcci immunosoppressivi, di manipolazioni cellulari (alpha/beta deplezione nei trapianti aploidentici, trapianto intra-osseo e selezione positiva di progenitori emopoietici, fotoaferesi extracorporea) e la produzione di linfociti patogeno-specifici ad uso terapeutico nell'uomo. Nei soggetti sottoposti a trapianto verranno studiate le differenze nei geni correlati alla staminalità nelle cellule di pazienti trapiantati con diverse sorgenti di cellule ematopoietiche (midollo osseo vs sangue cordonale). I soggetti sottoposti a trattamento chemio-radioterapico e/o immunosoppressivo sono soggetti ad una elevata incidenza di complicanze infettive che possono essere particolarmente gravi e richiedere intense terapie di supporto per cui verrà eseguito un accurato monitoraggio dell'eziologia delle infezioni batteriche e micotiche con particolare riguardo alla comparsa di ceppi resistenti ai farmaci. Grazie ai moderni trattamenti la popolazione dei soggetti guariti da neoplasia in età pediatrica va rapidamente aumentando per cui verrà posta particolare attenzione al follow-up clinico di questi soggetti ormai fuori terapia e allo studio della riduzione degli effetti tardivi da RT per neoplasia cerebrale dopo l'introduzione di metodiche di alta precisione (Tomoterapia). Le cellule staminali del sangue dei guariti da neoplasia sottoposti o meno a trapianto di progenitori emopoietici verranno fatte oggetto di studi dei marcatori di invecchiamento e predisposizione a secondi tumori, dell'assetto immunologico e della ricostituzione ematologica. Infine, verranno valutate nuove modalità assistenziali in pazienti affetti da coagulopatie congenite e la possibilità di estendere a patologie non emato-oncologiche nuove modalità assistenziali, quali l'assistenza domiciliare.

### Responsabili Scientifici del Progetto

Dottor Elio Castagnola – U.O.C. Malattie infettive

Dottor Gino Tripodi – U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

Dottor Francesco Frassoni – U.O.C. Laboratorio cellule staminali post-natali e terapie cellulari

Dottor Alberto Garaventa – U.O.C. Oncologia

Dottor Carlo Dufour – U.O.C. Ematologia

Dottor Edoardo Lanino – U.O.S.D. Centro Trapianto Midollo Osseo

Dottor Sandro Dallorso - U.O.S.D. Assistenza domiciliare emato-oncologica e continuità delle cure

Dottoressa Maria Luisa Garrè – U.O.S.D. Neurooncologia

Dottor Angelo Claudio Molinari – U.O.S.D. Centro di Emostasi e Trombosi

### Attività 2015

#### **U.O.C. Malattie Infettive - Direttore: Dottor Elio Castagnola**

Sono state le collaborazioni scientifiche nazionali ed internazionali già attivate nel 2014, in alcuni casi con completamento di alcuni degli studi in corso. In particolare:

1. Pediatric Fungal Network (PFN): studio multicentrico internazionale sulla terapia delle candidemie; lo studio proseguirà anche nel 2016
2. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO): batteriemie da Gram-negativi nel post trapianto di midollo; studio italiano, completato

3. European Bone Marrow Transplant (EBMT): batteriemie da Gram-negativi resistenti post trapianto; studio multicentrico internazionale, completato  
Per gli studi 2 e 3 sono attese le analisi dei dati  
E' stata inoltre eseguita una analisi dei dati riguardanti i pazienti pediatrici inseriti nello studio multicentrico italiano GITMO sulle micosi invasive post trapianto di midollo allogenico. I dati preliminari confermano che la presenza e la gravità della malattia da trapianto contro l'ospite è un fattore di rischio importante, indipendentemente dall'età del paziente. Questa osservazione potrebbe condurre al disegno di strategie profilattiche specifiche.
  4. European Pediatric Mycosis Network (EPMYn): studio osservazionale sulle modalità di gestione delle micosi in diversi centri europei.
  5. Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP): stesura di linee guida per la gestione della tubercolosi in pediatria
  6. Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) – Gruppo di Lavoro Infezioni: epidemiologia delle infezioni da ceppi produttori di carbapenemasi; epidemiologia delle infezioni da C.difficile, uso del cotrimossazolo nella profilassi della pneumocystosi  
E' iniziato un programma di valutazione dei livelli ematici di antibiotici in pediatria al fine di ottimizzare i trattamenti in termini di raggiungimento di livelli efficaci e controllo della tossicità.
- Infine è proseguita la raccolta dati inerenti le complicanze infettive batteriche e micotiche in diverse popolazioni a rischio in Istituto, ma al momento i dati non sono ancora sufficienti per presentare risultati scientifici.

#### ***U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale - Direttore: Dottor Gino Tripodi***

**Titolo:** Immunomodulazione da procedure aferetiche e TRIM (Transfusion Related ImmunoModulation): studio degli effetti del contatto tra sangue e materiali plastici biocompatibili (circuiti plastici per separatori cellulari).

**Obiettivo:** Analogamente a quanto dimostrato per molti emoderivati e alcuni emocomponente, il contatto prolungato tra il sangue umano ed i materiali plastici biocompatibili che compongono i circuiti monouso dei separatori cellulari per aferesi determina importanti incrementi di sFasL e sHLA-I. Scopo dello studio è verificare se anche in questo modello si verifica il coinvolgimento di CD8 solubile (sCD8).

**Risultati:** La presenza di elevate concentrazioni di sHLA-I in molti prodotti (immunoglobuline, emocomponenti conservati, sangue sottoposto a contatto con superfici plastiche biocompatibili in corso di procedure aferetiche) sembra essere coinvolta nell'induzione di una serie di effetti modulatori se trasfusi/infusi per via endovenosa. Nei pazienti con patologie autoimmuni e/o infiammatorie si osserva l'aumento di sHLA-I nel sangue dopo prolungato contatto, a cui corrispondono elevati livelli di sHLA-I adesivi alla parete interna dei circuiti plastici. Analogamente a quanto osservato dopo trasfusione di concentrati eritrocitari, abbiamo confermato sia nei soggetti sani che nei pazienti affetti da patologie infiammatorie croniche l'attivazione transitoria dei linfociti T CD8+ (con liberazione in circolo di sCD8 e l'aumento della concentrazione della molecola attivatoria CD25 sulla membrana dei linfociti CD8+) e la mancanza di effetti biologici nei linfociti CD4+. Anche i neutrofili mostrano l'inibizione transitoria della capacità di migrazione pur in assenza di alterazioni della funzionalità immunitaria con follow-up biennale dei donatori studiati. Inoltre si osserva un aumento della concentrazione di membrana del CD11b nei neutrofili. Tutti gli effetti sono ancora presenti nei prelievi eseguiti dopo 21 giorni dalla procedura aferetica.

#### ***U.O.C. Laboratorio cellule staminali post-natali e terapie cellulari – Direttore: Dottor Francesco Frassoni***

Il principio su cui si basa il trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (HSC) è dovuto alla loro capacità di espandersi e di mantenere valori stabili di globuli bianchi, rossi e piastrine per tutta la durata della vita del ricevente. Tuttavia diverse evidenze scientifiche, (i.e. il trapianto seriale nel modello murino, la ricostituzione a lungo termine nel trapianto di midollo nell'uomo) hanno sempre suggerito che questa espansione forzata portasse ad una ricostituzione limitata della riserva staminale. Poiché il trapianto è associato ad una espansione delle cellule staminali di circa 2 log per il midollo adulto (BM) e 3 log per il cordone (CB) è evidente che avvengono nelle HSC profonde modifiche nella loro espressione genica consentano di compiere la ricostituzione dell'intero sistema nel minor tempo possibile. Scopo dello studio è individuare: (a) quali sono i principali geni coinvolti in nella ricostituzione ematologica, (b) quali modifiche

rispetto all'assetto "steady state", (c) per quanto tempo permangono tali modifiche e se e quando le cellule tornano allo "steady state", (d) se diverse sorgenti di HSC si comportano in maniera diversa (i.e. CB o BM); (e) infine se le HSC invecchiano dopo trapianto.

L'espressione genica basale è valutata su cellule CD34+ selezionate da sangue cordonale (CB) e da sangue midollare (BM) di soggetti adulti e pediatrici normali; cellule iPS sono state utilizzate come controllo positivo. I campioni erano costituiti da cellule CD34+ di pazienti (adulti e bambini) trapiantati con BM o CB a diversi intervalli dal trapianto (+30, +90, +180, +360 giorni, > 1 anno dal trapianto). La metodologia usata era costituita da low-density TaqMan-based CARDS su cui erano stati selezionati 93 geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare, nella proliferazione, differenziazione e self-renewal. L'analisi delle corrispondenti proteine è stata eseguita su cellule CD34+ tramite anticorpi fluoresciniti corrispondenti; la loro quantificazione è avvenuta tramite confocale.

Sono stati individuati 10 geni "staminali", tra cui Nanog, Oct4 e Sox2, espressi in modo significativamente diverso dalle cellule staminali emopoietiche prima e dopo trapianto. In particolare tali geni risultano essere over-espressi nelle cellule di cordone trapiantate rispetto ai loro valori basali, a differenza degli stessi geni che sono espressi in modo significativamente più basso dopo trapianto nelle cellule emopoietiche adulte.

Sorprendentemente, tali livelli di espressione vengono mantenuti nel tempo, anche quando il sistema ematopoietico risulta completamente ricostituito ed opera secondo livelli standard di mantenimento.

In un secondo momento, abbiamo deciso di analizzare i dati ottenuti assieme al gruppo DIBRIS dell'Università di Genova. **I modelli matematici utilizzati sono stati in grado di individuare un pannello di geni (signature) specifico per tipo di sorgente di cellule trapiantate.**

I risultati, nel loro complesso, indicano che questo studio : **(1) individua i geni che sono necessari per espansione/proliferazione; (2) è possibile che lo studio individui geni responsabili di un controllo della proliferazione che mantenga le HSC al di fuori del rischio di "trasformazione" (3) individua la possibilità che esistano pathway genici diversi in grado di ottenere risultati simili (i.e. proliferazione) e/o che cellule di tessuti diversi modulino l'espressione di determinati geni in modo diverso per ottemperare alla stessa funzione. Naturalmente il CB ha necessità di proliferare un logaritmo in più per ottenere lo stesso risultato.**

#### ***U.O.C. Oncologia – Direttore: Dottor Alberto Garaventa***

Stiamo conducendo diversi protocolli cooperativi internazionali e nazionali per il trattamento delle principali neoplasie dell'età pediatrica ed in particolare per il Neuroblastoma, i Sarcomi dei Tessuti Molli, i Sarcomi Ossei, i Linfomi di Hodgkin e i Linfomi non Hodgkin. Stiamo portando avanti alcuni progetti sul Neuroblastoma miranti a individuare nuovi fattori prognostici e modalità diagnostiche e terapeutiche innovative. In collaborazione europea con il consorzio ITCC e la società scientifica SIOPEN stiamo svolgendo studi di Fase I e II su nuovi farmaci antitumorali e su nuovi farmaci anti-emetici in Oncologia Pediatrica. Stiamo partecipando al progetto DOPO relativo ai pazienti sopravvissuti dopo trattamento per neoplasia in età pediatrica. Si tratta di un progetto di sorveglianza e gestione delle sequele a medio e lungo termine indotte dai trattamenti erogati, progetto tuttora in corso e portato avanti in collaborazione con le altre UO dell'area Dipartimentale di Emato-Oncologia Pediatrica e con il consorzio europeo PANCARE.

#### ***U.O.C. Ematologia – Direttore: Dottor Carlo Dufour***

- Definita natura del difetto energetico nelle cellule AF (Anemia di Fanconi) e Schwachman-Diamond.
- Definita posizione di NGS nella diagnostica di alcuni sottotipi genetici di AF.
- Identificato in collaborazione internazionale, nuovo gene-malattia in AF (gene Fanconi T).
- Definito outcome di malattia nei pazienti pediatrici affetti da Aplasia Midollare acquisita e ruolo del trapianto di midollo osseo come opzione di prima linea (collaborazione internazionale).
- Definito ruolo del trapianto di midollo osseo nelle Neutropenie genetiche (collaborazione internazionale).
- Definito profilo clinico delle Neutropenie Autoimmuni (ALPS e sindromi correlate. ALPS= Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome).
- Definito profilo clinico terapeutico delle Citopenie immunologiche.

### **U.O.S.D. Centro Trapianto Midollo Osseo - Dottor Edoardo Lanino**

L'attività trapiantologica di cellule staminali emopoietiche (CSE) ha implementato il programma da donatore familiare incompatibile (aploidentico) utilizzando la piattaforma con selezione negativa linfociti TCR $\alpha\beta$ -CD19 nei pazienti con patologie non neoplastiche e la piattaforma mieloablativa con ciclofosfamide post-trapianto (PTCy) nelle emopatie maligne, consentendo a pazienti privi di donatore compatibile di accedere velocemente al trapianto. La casistica con PTCy è stata analizzata unitamente ad altri centri AIEOP, presentata in sedi congressuali ed è in corso di pubblicazione. Il programma di autotrapianto si è sviluppato su 2 filoni principali: 1) valutazione di un protocollo di doppio trapianto con intercalata terapia radiometabolica con <sup>131</sup>MIBG nei pazienti con neuroblastoma a cattiva prognosi; 2) doppio o triplo autotrapianto condizionato con Thiotepa  $\pm$  Carboplatino in neoplasie cerebrali a cattiva prognosi (medulloblastomi, tumori rabdoidi atipici). Nell'ambito del programma di follow-up a lungo termine per il monitoraggio degli effetti tardivi nei pazienti sottoposti a TCSE è stato attivato uno studio collaborativo europeo (EBMT) per la valutazione dell'impatto dei diversi tipi di condizionamento sulla funzione gonadica. Sono state proposte e gestite iniziative di formazione ed aggiornamento interno all'Istituto relativamente alle principali criticità del paziente emato-oncologico sottoposto a TCSE. Particolare attenzione è stata dedicata all'analisi epidemiologica ed all'implementazione delle misure atte alla prevenzione delle infezioni da germi multiresistenti emergenti, definendo protocolli comportamentali di sorveglianza e prevenzione. Nell'ambito dei programmi di cooperazione internazionale è proseguita la collaborazione con il CHU Mohammed VI di Marrakech – Marocco, con stage di personale sia medico che infermieristico, ed in collaborazione con il Pediatric Diseases WP dell'EBMT è stato organizzato (Marrakech, 14-17 maggio 2015) un corso di formazione medico-infermieristico dedicato agli operatori del settore.

### **U.O.S.D. Assistenza domiciliare emato-oncologica e continuità delle cure – Direttore: Dottor Sandro Dallorso**

Estensione della gestione del dolore cronico e delle cure palliative a tutti i reparti dell'Ospedale. Prosecuzione studio Progetto Europeo: GAbepentin in Paediatric Pain" – GAPP. Grant Agreement n. FP7 – HEALTH – 2013 – 1 – 602962-2

### **U.O.S.D. Neuroncologia – Direttore: Dottoressa Maria Luisa Garre**

Il centro è referente Nazionale nell'ambito della Società Internazionale di Oncologia Pediatrica-SIOP, per lo Studio dei bambini affetti da neoplasie maligne al di sotto dei 3 anni di vita, per il trattamento dei tumori a cellule germinali intracranici. Nel 2015, in collaborazione con l'UOC Neuropsichiatria infantile, sono stati condotti trials clinici sperimentali sull'impiego di farmaci mirati al difetto genetico, nei tumori associati a facomatosi come la Sclerosi Tuberosa e la Neurofibromatosi 2. Nel 2015 il centro ha contribuito come 2° centro più importante in Italia al reclutamento dei casi dello studio Internazionale per la sperimentazione del farmaco Bevacizumab nei gliomi maligni pediatrici (Studio "Herby"). Il servizio, accanto all'attività clinica, affianca il laboratorio di Neurochirurgia per lo studio degli Ependimomi, dei Gliomi ad alto e basso grado e del Medulloblastoma nel bambino molto piccolo alla diagnosi e con predisposizione genetica (sindrome di Gorlin in collaborazione con Genetica Medica, Università di Genova, ed IST). Inoltre è in corso lo studio della qualità di vita e gli effetti tardivi del trattamento in collaborazione con il Servizio di Epidemiologia dell'Istituto Gaslini diretto dal Dr. Haupt (Progetto DOPO-Ambulatorio dei Guariti). In collaborazione con l'UOC Neuroradiologia dell'istituto e con la Medicina Nucleare dell'Ospedale Galliera è stata svolta attività di ricerca clinica nel campo delle nuove tecnologie diagnostiche (imaging avanzato, DOPA-PET) per lo studio e le applicazioni cliniche della risposta ai farmaci, alla radioterapia e per lo studio della malattia residua minima dopo intervento o terapie mediche. Con il centro di Radioterapia Oncologica dell'IST-Ospedale San Martino, UOSD Radioterapia pediatrica e più di recente con il centro di Proton Terapia dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento viene condotta la ricerca clinica di applicazione delle nuove tecniche radioterapiche atte a migliorare in campo pediatrico, il risultato dei trattamenti ma anche a ridurre gli effetti collaterali tardivi della radioterapia.

L'attività di ricerca di base supportata dall'Associazione per la Ricerca sui Tumori Cerebrali del Bambino (<http://www.artuceba.org>) è svolta presso il Laboratorio di Neurochirurgia (Dott.ssa V. Capra) ed in collaborazione con l'U.O.C. Anatomia Patologica. Nel 2008 in collaborazione con l'UOSD Epidemiologia dell'istituto, è stato avviato un importante progetto di ricerca a valenza nazionale con lo scopo di creare un

Registro Italiano dei Tumori Cerebrali ed esso è stato supportato dalla Fondazione Italiana per La Lotta al Neuroblastoma ("Progetto Pensiero") ([www.neuroblastoma.org](http://www.neuroblastoma.org)).

## Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2015)

| Autori  | Titolo   | Rivista                                   | IF Grezzo | IF Min. |
|---|--|---|-----------|---------|
| Aricò M, Mussolin L, Carraro E, Buffardi S, Santoro N, D'Angelo P, Lombardi A, Pierani P, Giraldi E, Mura R, Sala A, Garaventa A, Tondo A, Piglione M, Lo Nigro L, Cesaro S, Perruccio K, Rosolen A, Basso G, Pillon M; NHL-Committee of the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology (AIEOP).  | Non-hodgkin lymphoma in children with an associated inherited condition: A retrospective analysis of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP).          | PEDIATR BLOOD CANCER 2015; 62: 1782-1789. | 2,386     | 3       |
| Astolfi A, Melchionda F, Perotti D, Fois M, Indio V, Urbini M, Genovese CG, Collini P, Salfi N, Nantron M, D'Angelo P, Spreafico P, Pession A.  | Whole transcriptome sequencing identifies BCOR internal tandem duplication as a common feature of clear cell sarcoma of the kidney   | ONCOTARGET 2015; 6(38): 40934-40939.      | 6,359     | 3       |
| Aveic S, Viola G, Accordi B, Micalizzi C, Santoro N, Masetti R, Locatelli F, Basso G, Pigazzi M.  | Targeting BAG-1: a novel strategy to increase drug efficacy in acute myeloid leukemia.   | EXP HEMATOL 2015; 43: 180-190.            | 2,475     | 2       |
| Bacigalupo A, Socia G, Hamladji RM, Aljurf M, Maschan A, Kyrzcz-Krzemien S, Cybicka A, Sengelov H, Unal A, Beelen D, Locasciulli A, Dufour C, Passweg JR, Oneto R, Signori A, Marsh JC; Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood Marrow Transplantation (WPSAA-EBMT).  | Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis.   | HAEMATOLOGICA 2015; 100: 696-702.         | 5,814     | 6       |
| Barco S, Bandettini R, Maffia A, Tripodi G, Castagnola E, Cangemi G.  | Quantification of piperacillin, tazobactam, meropenem, ceftazidime, and linezolid in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry.                             | J CHEMOTHERAPY 2015; 27: 343-347.         | 1,604     | 2       |
| Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, Verzegnassi F, Bonanomi S, Cesaro S, Fioredda F, Iori AP, Ladogana S, Locasciulli A, Longoni D, Lanciotti Marina, Macaluso A, Mandaglio R, Marra N, Martire B, Maruzzi M, Menna G, Notarangelo LD, Palazzi G, Pillon M, Ramenghi U, Rosso G, Svahn J, Timeus F, Tucci F, Cugno C, Zecca M, Faruggia P, Dufour C, Saracco P. | Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). | BLOOD CELL MOL DIS 2015; 55: 40-47.       | 2,646     | 4       |
| Bertamino M, Banov L, Molinari AC.  | Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians.   | BLOOD TRANSFUS-ITALY 2015; 13: 324-327.   | 2,372     | 2       |

|   |  |                                     |       |   |
|---|--|-------------------------------------|-------|---|
| Castagnola E, Caviglia I, Pescetto L, Bagnasco F, Haupt R, Bandettini R.  | Antibiotic susceptibility of Gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia.   | FUTURE MICROBIOL 2015; 10: 357-365. | 4,275 | 6 |
| Castaman G, Rocino A, Mazzucconi MG, Zanon E, Gagliano F, Molinari AC.  | Prophylaxis therapy in paediatric patients with haemophilia: a survey of clinical management trends in Italy.  | BLOOD TRANSFUS-ITALY 2015; 14: 1-8. | 2,372 | 2 |
| Cesaro S, de Latour RP, Tridello G, Pillon M, Carlson K, Fagioli F, Jouet JP, Koh MB, Panizzolo IS, Kyrz-Krzemien S, Maertens J, Rambaldi A, Strahm B, Blaise D, Maschan A, Marsh J, Dufour C; Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.                              | Second allogeneic stem cell transplant for aplastic anaemia: a retrospective study by the severe aplastic anaemia working party of the European society for blood and marrow transplantation.  | BRIT J HAEMATOL 2015; 171: 606-614. | 4,971 | 6 |
| Cesaro S, Tridello G, Prete A, Dallorso S, Cannata E, Massaccesi E, Risso M, De Bortoli M, Caselli D.   | Biosimilar granulocyte-colony-stimulating factor for mobilization of autologous peripheral blood stem cells in pediatric hematology-oncology patients.   | TRANSFUSION 2015; 55: 246-252.      | 3,225 | 2 |
| De Mariano M, Gallesio R, Chierici M, Furlanello C, Conte M, Garaventa A, Croce M, Ferrini S, Tonini GP, Longo L.   | Identification of GALNT14 as a novel neuroblastoma predisposition gene.  | ONCOTARGET 2015; 6: 26335-26346.    | 6,359 | 6 |
| Dufour C, Pillon M, Sociè G, Rovò A, Carraro E, Bacigalupo A, Oneto R, Passweg J, Risitano A, Tichelli A, Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Hocshmann B, Peters C, Kulasekararaj A, Van Biezen A, Samarasinghe S, Hussein AA, Ayas M, Aljurf M, Marsh J.   | Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant.   | BRIT J HAEMATOL 2015; 169: 565-573. | 4,971 | 6 |
| Dufour C, Veys P, Carraro E, Bhatnagar N, Pillon M, Wynn R, Gibson B, Vora AJ, Steward CG, Ewins AM, Hough RE, de la Fuente J, Velangi M, Amrolia PJ, Skinner R, Bacigalupo A, Risitano AM, Socie G, Peffault de Latour R, Passweg J, Rovo A, Tichelli A, et al.  | Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. | BRIT J HAEMATOL 2015; 171: 585-594. | 4,971 | 6 |
| Farruggia P, Fioredda F, Puccio G, Porretti L, Lanza T, Ramenghi U, Ferro F, Macaluso A, Barone A, Bonanomi S, Caruso Silvia, Casazza G, Davitto M, Ghilardi R, Ladogana S, Mandaglio R, Marra N, Martire B, Mastrodicasa E, Dora Notarangelo L, Onofrillo D, Robustelli G, Russo G, Trizzino A, Tucci F, Pillon M, Dufour C. | Autoimmune neutropenia of infancy: Data from the Italian neutropenia registry.   | AM J HEMATOL 2015; 90: E221-E223.   | 3,798 | 3 |

|  |  |   |        |   |
|--|--|---|--------|---|
| Fioredda F, Calvillo M, Lanciotti M, Cefalo MG, Tucci F, Farruggia P, Casazza G, Martire B, Bonanomi S, Notarangelo L, Barone A, Palazzi G, Davitto M, Barella S, Cardinale F, Mastrodicasa E, Cugno C, Russo G, Caviglia I, Caruso S, Castagnola E, Dufour C.   | Lethal sepsis and malignant transformation in severe congenital neutropenia: report from the Italian Neutropenia Registry  | PEDIATR BLOOD CANCER 2015; 62: 1110-1112. | 2,386  | 3 |
| Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J, Aljurf M, Peters C, Calvillo M, Matthes-Martin S, Morreale G, vant Veer-Tazelaar N, de Wreede L, Al Seraihy A, Yesilipek A, Fischer A, Bierings M, Ozturk G, Smith O, Veys P, Ljungman P, Peffault de Latour R,...Dufour C on behalf of EBMT and SCETIDE | Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation.                                      | BLOOD 2015; 126: 1885-1892.               | 10,452 | 8 |
| Fiz F, Marini C, Campi C, Massone AM, Podesta' M, Bottoni G, Piva R, Bongioanni F, Bacigalupo A, Piana M, Sambuceti G, Frassoni F.   | Allogeneic cell transplant expands bone marrow distribution by colonizing previously abandoned areas: an FDG PET/CT analysis.  | BLOOD 2015; 125: 4095-4102.               | 10,452 | 8 |
| Ghio M, Bertolotto M, Ottonello L, Contini P, Ubezio G, Tripodi G.   | Transient inhibition of neutrophil migration following plasma or plasma-platelet apheresis donation procedures.  | BLOOD TRANSFUS-ITALY 2015; 13: 682-683.   | 2,372  | 1 |
| Ghio M, Contini P, Ansaldo F, Ubezio G, Setti M, Riso M, Tripodi G.  | Immunomodulation due to plasma or plasma-platelet apheresis donation: Events occurring during donation procedures.   | J CLIN APHERESIS 2015; 30: 204-211.       | 1,791  | 2 |
| Ghio M, Contini P, Ubezio G, Ansaldo F, Setti M, Tripodi G.  | Transient transforming growth factor $\hat{\imath}^2(1)$ modulation in monocytes and natural killer cells following plasma or plasma-platelet apheresis donation procedures. | BLOOD TRANSFUS-ITALY 2015; 13: 684-686.   | 2,372  | 1 |
| Giardino S, Lanino E, Morreale G, Madeo A, Di Rocco M, Gattorno M, Faraci M.   | Long-term outcome of a successful cord blood stem cell transplant in mevalonate kinase deficiency.   | PEDIATRICS 2015; 135: 211-215.            | 5,473  | 6 |
| Giona F, Putti MC, Micalizzi C, Menna G, Moleti ML, Santoro N, Iaria G, Ladogana S, Burnelli R, Consarino C, Varotto S, Tucci F, Messina C, Nanni M, Diverio D, Biondi A, Pession A, Locatelli F, Piciocchi A, Gottardi E, Saglio G, Foà R.  | Long-term results of high-dose imatinib in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: the Italian experience.                                 | BRIT J HAEMATOL 2015; 170: 398-407.       | 4,971  | 3 |

|  |  |  |       |     |
|--|--|--|-------|-----|
| Giordano P, Saracco P, Grassi M, Luciani M, Banov Laura, Carraro F, Crocoli A, Cesaro S, Zanazzo GA, Molinari AC.  | Recommendations for the use of long-term central venous catheter (CVC) in children with haematological disorders: management of CVC-related occlusion and CVC-related thrombosis. On behalf of the coagulation defects working group and the supportive therapy working group of the Italian Association of Paediatric Hematology and Oncology (AIEOP) | ANN HEMATOL 2015; 94: 1765-1776.             | 2,634 | 4   |
| Girelli G, Antoncetti S, Casadei AM, Del Vecchio A, Isernia P, Motta M, Regoli D, Romagnoli C, Tripodi G, Velati C.  | Recommendations for transfusion therapy in neonatology.  | BLOOD TRANSFUS-ITALY 2015; 13: 484-497.      | 2,372 | 1   |
| Girmentola C, Rossolini GH, Picciocchi A, Bertania A, Pisapia G, Pastore D, Sica S, Severino A, Cudillo L, Ciceri F, Scime R, Lombardi L, Viscoli C, Rambaoldi A, for the GITMO: Castagnola E, Lanino E. | Infections by carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy-   | BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 282-288.       | 3,57  | 1,2 |
| Horwitz ME, Frassoni F.  | Improving the outcome of umbilical cord blood transplantation through ex vivo expansion or graft manipulation.   | CYTOTHERAPY 2015; 17: 730-738.               | 3,293 | 6   |
| Kurita N, Frassoni F, Chiba S, Podestà M.  | Impact of length of cryopreservation and origin of cord blood units on hematologic recovery following cord blood transplantation.  | BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 818-821.       | 3,57  | 6   |
| Lanza F, Dallorso S, Milone G, Spedini P, Viganò C, Johnsen H.   | Quality assessment of autologous haematopoietic blood progenitor cell grafting.  | ANN HEMATOL 2015; 94: 705-706.               | 2,634 | 4   |
| Lawitschka A, Faraci M, Yaniv I, Veys P, Bader P, Wachowiak J, Socie G, Aljurf MD, Arat M, Boelens JJ, Duarte R, Tichelli A, Peters C.   | Paediatric reduced intensity conditioning: analysis of centre strategies on regimens and definitions by the EBMT Paediatric Diseases and Complications and Quality of Life WP.   | BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 592-597.       | 3,57  | 6   |
| Locatelli F, Masetti R, Rondelli R, Zecca M, Fagioli F, Rovelli A, Messina C, Lanino E, Bertania A, Favre C, Giorgiani G, Ripaldi M, Ziino O, Palumbo G, Pillon M, Pession A, Rutella S, Prete A.        | Outcome of children with high-risk acute myeloid leukemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the aieop AML-2002/01 study.  | BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 181-188.       | 3,57  | 6   |
| Manzoni P, Mostert M, Castagnola E.  | Update on the management of <i>Candida</i> infections in preterm neonates.   | ARCH DIS CHILD-FETAL 2015; 100(5): F454-459. | 3,12  | 6   |
| Miano M, Dufour C.   | The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review.  | INT J HEMATOL 2015; 101: 527-535.            | 1,918 | 2   |



|  |  |   |       |   |
|--|--|---|-------|---|
| Miano M, Lanciotti M, Giardino S, Dufour C.  | Ser245Tyr TNF2 mutation in a long-term survivor after a second myeloablative SCT following late graft failure for Aplastic Anaemia.                                      | BLOOD CELL MOL DIS 2015; 55: 187-188.     | 2,646 | 4 |
| Molinari AC, Banov L, Bertamino M, Barabino P, Lassandro G, Giordano P.  | A practical approach to the use of low molecular weight heparins in VTE treatment and prophylaxis in children and newborns.  | PEDIATR HEMAT ONCOL 2015; 32: 1-10.       | 1,096 | 2 |
| Naselli A, Faraci M, Lanino E, Morreale G, Cangemi G, Bandettini R, Castagnola E.  | Persistence of high-level (1,3)- $\beta$ -D-glucan after candidemia following autologous peripheral SCT in a pediatric patient.  | BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 137-138.    | 3,57  | 6 |
| Naselli A, Losurdo G, Giardino S, Morreale G, Savioli C, Castagnola E.   | Successful management of cutaneous BCG dissemination in a child affected by SCID and receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplant.                            | BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 1572-1573.  | 3,57  | 3 |
| Nicchia E, Benedicenti F, Rocco D, Greco C, Bottega R, Inzana F, Faleschini M, Bonin S, Cappelli E, Moggi M, Stanzial F, Svahn J, Dufour C, Savoia A.  | Clinical aspects of Fanconi anemia individuals with the same mutation of FANCF identified by next generation sequencing.   | BIRTH DEFECTS RES A 2015; 103: 1003-1010. | 2,089 | 2 |
| Oh CC, Orr BA, Bernardi B, Garré ML, Rossi A, Figà-Talamanca L, Robinson GW, Patay Z.  | Atypical teratoid/rhabdoid tumor (ATRT) arising from the 3rd cranial nerve in infants: a clinical-radiological entity?   | J NEURO-ONCOL 2015; 124: 175-183.         | 3,07  | 2 |
| Parasole R, Petruzzello F, Messina C, Barisone E, Pession A, Locatelli F, Micalizzi C, Cesaro S, Testi AM, De Matteo A, Varotto S, Berger M, Morello W, Menna G, Poggi V.  | Toxicity and efficacy of intrathecal liposomal cytarabine in children with leukemia/lymphoma relapsing in the central nervous system: a retrospective multicenter study. | LEUKEMIA LYMPHOMA 2015; 56: 650-655.      | 2,891 | 2 |
| Parodi A, Kalli F, Svahn J, Stroppiana G, De Rocco D, Terranova P, Dufour C, Fenoglio D, Cappelli E.   | Impaired immune response to Candida albicans in cells from Fanconi anemia patients.  | CYTOKINE 2015; 73: 203-207.               | 2,664 | 4 |
| Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Kroger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).   | Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants.                    | BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 476-482.    | 3,57  | 6 |
| Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B, Strahm B, Lankester A, de Heredia CD, Longoni D, Fioredda Francesca, Locatelli F, Yaniv I, Wachowiak J, Donadieu J, Lawitschka A, Bierings M, Wlodarski M, Corbacioglu S, Bonanomi S, Samarasinghe S, Leblanc T, Dufour C, Dalle JH. on behalf of the PDWP and the SAAWP of the EBMT | Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes.  | BONE MARROW TRANSPL 2015; 50: 1168-1172.  | 3,57  | 6 |

|   |  |   |       |   |
|---|--|---|-------|---|
| Pillon M, Aricò M, Mussolin L, Carraro E, Conter V, Sala A, Buffardi S, Garaventa A, D'Angelo P, Lo Nigro L, Santoro N, Piglione M, Lombardi A, Porta F, Cesaro S, Moleti ML, Casale F, Mura R, d'Amore ES, Basso G, Rosolen A.                       | Long-term results of the AIEOP LNH-97 protocol for childhood lymphoblastic lymphoma.   | PEDIATR BLOOD CANCER 2015; 62: 1388-1394.   | 2,386 | 3 |
| Podestà M, Bruschetti M, Cossu C, Sabatini F, Dagnino M, Romantsik O, Spaggiari GM, Ramenghi LA, Frassoni F.  | Preterm Cord Blood Contains a Higher Proportion of Immature Hematopoietic Progenitors Compared to Term Samples.  | PLOS ONE 2015; 10(9): e0138680.             | 3,234 | 6 |
| Randi ML, Geranio G, Bertozzi I, Micalizzi C, Ramenghi U, Tucci F, Notarangelo LD, Ladogana S, Menna G, Giordano P, Consarino C, Farruggia P, Zanazzo GA, Fiori GM, Burnelli R, Russo G, Jankovich M, Peroni E, Duner E, Basso G, Fabris F, Putti MC. | Are all cases of paediatric essential thrombocythaemia really myeloproliferative neoplasms? Analysis of a large cohort.                                  | BRIT J HAEMATOL 2015; 169: 584-589.         | 4,971 | 3 |
| Ravera S, Capanni C, Tognotti D, Bottega R, Columbaro M, Dufour C, Cappelli E, Degan P.   | Inhibition of metalloproteinase activity in FANCA is linked to altered oxygen metabolism.  | J CELL PHYSIOL 2015; 230: 603-609.          | 3,839 | 3 |
| Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal A.  | Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015.                    | BONE MARROW TRANSPL 2015; 50(8): 1037-1056. | 3,57  | 3 |
| Svahn J, Lanza T, Rathbun K, Bagby G, Ravera S, Corsolini F, Pistorio A, Longoni D, Farruggia P, Dufour C, Cappelli E.  | p38 mitogen-activated protein kinase inhibition enhances in vitro erythropoiesis of Fanconi anemia, complementation group A-deficient bone marrow cells. | EXP HEMATOL 2015; 43(4): 295-299.           | 2,475 | 4 |
| Terenziani M, D'Angelo P, Inserra A, Boldrini R, Bisogno G, Babbo GL, Conte M, Dall' Igna P, De Pasquale MD, Indolfi P, Piva L, Riccipetioni G, Siracusa F, Spreafico F, Tamaro P, Cecchetto G.   | Mature and immature teratoma: A report from the second Italian pediatric study.  | PEDIATR BLOOD CANCER 2015; 62: 1202-1208.   | 2,386 | 3 |
| Usai C, Ravera S, Cuccarolo P, Panfoli I, Dufour C, Cappelli E, Degan P.  | Dysregulated Ca <sup>2+</sup> homeostasis in Fanconi anemia cells.   | SCI REP-UK 2015; 8: 8088.                   | 5,578 | 3 |
| Valente M, Cortesi PA, Lassandro G, Mathew P, Pocoski J, Molinari AC, Mantovani LG, Giordano P.   | Health economic models in hemophilia A and utility assumptions from a clinician's perspective.   | PEDIATR BLOOD CANCER 2015; 62: 1826-1831.   | 2,386 | 3 |
| Veys PA, Nanduri V, Baker KS, He W, Bandini G, Biondi A, Dalissier A, Davis JH, Eames GM, Egeler RM, Filipovich AH, Fischer A, Jurgens H, Krance R, Lanino E, Leung WH, Matthes S, Michel G, Orchard PJ, Pieczonka A, Ringdén O, Schlegel PG, et al.  | Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning.                             | BRIT J HAEMATOL 2015; 169: 711-718.         | 4,971 | 3 |

|   |   |   |              |          |
|---|---|---|--------------|----------|
| <p>Virts EL, Jankowska A, Mackay C, Glaas MF, Wiek C, Kelich SL, Lottmann N, Kennedy FM, Marchal C, Lehnert E, Scharf RE, Dufour C, Lanciotti Marina, Farruggia P, Santoro A, Savasan S, Scheckenbach K, Schipper J, Wagenmann M, Lewis T, Leffak M, Farlow JL, Foroud TM, Honisch E, Niederacher D, Chakraborty SC, Vance GH, Pruss D, Timms KM, Lanchbury JS, Alpi AF, Hanenberg H.</p> | <p>AluY-mediated germline deletion, duplication and somatic stem cell reversion in UBE2T defines a new subtype of Fanconi anemia.</p> | <p>HUM MOL GENET 2015; 24(18): 5093-5108.</p> | <p>6,393</p> | <p>3</p> |
|---|---|---|--------------|----------|