

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 antiblastici 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 extracorporee) 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. Centro di assistenza domiciliare emato-oncologica e continuità delle cure

Dottoressa Maria Luisa Garrè – U.O.S.D. Neuro-Oncologia

Attività 2016

U.O.C. Malattie Infettive – Direttore: Dottor Elio Castagnola

Sono state le collaborazioni scientifiche nazionali ed internazionali già attivate negli anni precedenti.

In particolare:

1. Pediatric Fungal Network (PFN): studio multicentrico internazionale sulla terapia delle candidemie; lo studio proseguirà anche nel 2017.

2. European Bone Marrow Transplant (EBMT): micosi pre-trapianto in soggetti candidati a trapianto di midollo allogenico.

E' stata eseguita una analisi dei dati riguardanti i pazienti pediatrici inseriti nello studio multicentrico italiano GITMO sulle micosi invasive post trapianto di midollo allogenico. I risultati dimostrano che l'età non è un fattore di rischio per micosi invasive post trapianto di midollo allogenico, mentre lo è la malattia da trapianto contro l'ospite, sia acuta sia cronica estesa. E' in corso di preparazione un lavoro scientifico.

3. European Pediatric Mycosis Network (EPMyn): studio osservazionale sulle modalità di gestione delle micosi in diversi centri europei. Organizzazione di uno studio europeo retrospettivo sulle infezioni da Candida.

4. Predicting Infectious Complications of Neutropenic sepsis In Children with Cancer (PICNICC). È stato pubblicato uno studio sulla possibilità di predire le infezioni gravi all'esordio di neutropenia febbrile, al momento in attesa di validazione.

5. International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel: sono in corso di revisione le linee guida per la terapia della neutropenia febbrile.

6. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): sono in corso di stesura le linee guida per la terapia dell'aspergillosi invasiva.

7. Pharmachild: è in corso uno studio per valutare le complicanze infettive in corso di terapia per artrite reumatoide giovanile.

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. Sono stati pubblicati articoli sulla validazione laboratoristica dei metodi, sono in preparazione articoli sui risultati clinici.

E' proseguita la raccolta dati inerenti le complicanze infettive batteriche e micotiche in diverse popolazioni a rischio in Istituto. Sono stati pubblicati dati sulle infezioni da Candida ed è stato inviato per valutazione un articolo sull'epidemiologia delle infezioni da batteri resistenti al Gaslini.

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

“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 adesi 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. Lo studio è stato esteso anche agli effetti della procedura di aferesi sui linfociti NK ed i monociti circolanti: è stato osservato l'up-regolazione del TGFβ₁ intracellulare a 7 giorni dalla procedura con ritorno ai livelli basali dopo 14 giorni in entrambe le popolazioni cellulari nei donatori sottoposti a procedure aferetiche. Il dato è stato confermato anche dal riscontro (nelle medesime tempistiche) dall'aumento e successivo ritorno a livelli basali del TGFβ₁-mRNA. Nel caso di procedure aferetiche in soggetti sani (donatori) l'entità e la durata degli incrementi descritti è estremamente ridotta rispetto a quanto osservato nei pazienti sottoposti a terapie aferetiche. Una possibile spiegazione potrebbe riguardare il diverso livello di attivazione basale dei leucociti studiati nei soggetti affetti da patologie immuno-mediate/infiammatorie rispetto ai soggetti sani.

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

“Valutazione dell'espressione dei geni che presiedono al self-renewal (staminalità) prima e dopo trapianto, ricostituzione dei progenitori emopoietici in soggetti adulti e pediatrici”

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 particolare programmi di immunoterapia con anticorpo anti GD2. 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 UU.OO. dell'area Dipartimentale di Emato-Oncologia Pediatrica.

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

- Dettagliato il difetto energetico nelle cellule AF (Anemia di Fanconi) e Schwachman-Diamond
- Caratterizzazione molecolare di alcuni sottotipi genetici di AF
- Definito outcome di malattia nei pazienti italiani affetti da Anemia di Fanconi
- Descritta terapia di 2 linea per citopenie refrattarie/ricorrenti
- Conclusione trial clinico in uso G-CSF peghilato nelle neutropenie congenite

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

L'attività di trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) ha incluso dall'1/1/2016 al 15/11/2016 44 procedure trapiantologiche, 21 allogeniche e 23 autologhe.

Il programma allogenico si è sviluppato in prevalenza sul filone aploidentico, con 6 procedure in pazienti affetti da patologie non neoplastiche utilizzando la piattaforma con selezione negativa

linfociti TCR $\alpha\beta$ -CD19 e 6 procedure in leucemie acute con la piattaforma mieloablattiva ciclofosfamide post-trapianto (PTCy). La casistica con PTCy è stata oggetto di pubblicazione su BBMT. I restanti allotrapianti sono stati eseguiti da familiare HLA identico (4) o da donatore adulto non consanguineo (5). Nessuno dei pazienti sottoposti ad allotrapianto è deceduto per complicanze trapianto-correlata (TRM= 0%).

L'attività di trapianto autologo si è sviluppata prevalentemente su neuroblastomi (14) e tumori del sistema nervoso centrale (7). Sono stati sottoposti al Comitato Etico e attivati 5 nuovi studi (4 prospettici ed 1 retrospettivo). Sono stati completati (PI Dott.ssa Faraci) 2 studi multicentrici europei/EBMT (funzione gonadica in relazione al tipo di condizionamento; trapianto d'organo solido post TCSE) ed i risultati verranno presentati all'Annual Meeting EBMT 2017.

U.O.S.D. Centro di 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. Neuro-Oncologia – 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 e 16, 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 2016 il centro ha continuato ad alcuni studi di fase I e II ed ha aperto in collaborazione con l'Oncologia 2 nuovi studi di fase I per i tumori cerebrali (Afatinib, Tazemetostat). 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. 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). Nel 2016 è stato aperto e concluso uno studio europeo (Panc Care life, progetto europeo) su ototossicità e fertilità nei pazienti lungo sopravvissuti dopo tumore cerebrale. In collaborazione con l'U.O.C. 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, U.O.S.D. Radioterapia pediatrica e 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 2016 in collaborazione con l'U.O.S.D. Epidemiologia, Biostatistica e Comitati dell'istituto, è stata proseguita la ricerca a valenza nazionale che ha creato un Registro Italiano dei Tumori Cerebrali (supportato dalla Fondazione Italiana per La Lotta al Neuroblastoma ("Progetto Pensiero") (www.neuroblastoma.org)).

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2016)

Autori	Titolo	Rivista	IF Grezzo	IF Min.
Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJ, Helweg-Larsen J, Matos O, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Cordonnier C, Maertens J, Bretagne S; 5th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN), Castagnola E	ECIL guidelines for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients	J Antimicrob Chemoth 2016; 71: 2386-2396	4.919	1.2
Bagnasco A, Calza S, Petralia P, Aleo G, Fornoni Laura, Sasso L.	Investigating the use of Barrows Cards to improve self-management and reduce healthcare costs in adolescents with blood cancer: a pilot study	J ADV Nurs 2016; 72: 754-758	1.917	6
Barra S, Gusu M, Timon G, Giannelli F, Vidano G, Garrè ML, Corvò R.	Pediatric craniospinal irradiation with conventional technique or helical tomotherapy: impact of age and body volume on integral dose	Tumori 2016; 102: 387-392	1.071	0.5
Berger M, Lanino E, Cesaro S, Zecca M, Vassallo E, Faraci M, De Bortoli M, Barat V, Prete A, Fagioli F.	Feasibility and Outcome of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Hematological Malignancies: an AIEOP-GITMO Retrospective Multicenter Study	Biol Blood Marrow Tr 2016; 22: 902-909	3.98	4
Bresters D, Lawitschka A, Cugno C, Potschger U, Dalissier A, Michel G, Vettenranta K, Sundin M, Al-Seraihy A, Faraci M, Sedlacek P, Versluys AB, Jenkins A, Lutz P, Gibson B, Leiper A, Diaz MA, Shaw PJ, Skinner R, et al.	Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters	Bone Marrow Transpl 2016; 51: 1482-1489	3.636	3
Calabrese FM, Clima R, Pignataro P, Lasorsa VA, Hogarty MD, Castellano A, Conte M, Tonini GP, Iolascon A, Gasparre G, Capasso M.	A comprehensive characterization of rare mitochondrial DNA variants in neuroblastoma	Oncotarget 2016; 7: 49246-49258	5.008	3
Calzi A, Grignolo S, Caviglia I, Calevo MG, Losurdo G, Piaggio G, Bandettini R, Castagnola E.	Resistance to oral antibiotics in 4569 Gram-negative rods isolated from urinary tract infection in children	Eur J Pediatr 2016; 175: 1219-1225	1.791	4
Carturan S, Petiti J, Rosso V, Calabrese C, Signorino E, Bot-Sartor G, Nicoli P, Gallo D, Bracco E, Morotti A, Panuzzo C, Gottardi E, Frassoni F, Saglio G, Cilloni D.	Variable but consistent pattern of Meningioma 1 gene (MN1) expression in different genetic subsets of acute myelogenous leukaemia and its potential use as a marker for minimal residual disease detection	Oncotarget 2016; 7: 74082-74096	5.008	3
Castagnola E, Cangemi G, Bandettini R, Torre M, Zannini L, Tuo P, Moscatelli A.	Role of linezolid therapeutic drug monitoring in the treatment of MRSA tracheo-pulmonary infection in a 10-month-old infant	J Chemometr 2016; 28: 517-519	1.873	3

Castagnola E, Gargiullo L, Renna S, Loy A, Risso F, Moscatelli A, Baldelli I, Cangemi G, Bandettini R.	What Is the Best Initial Empirical Treatment of Suspected Sepsis in a Newborn Readmitted Soon after Discharge Home in an Era of Increased Resistance to Antibiotics? A Report of Two Cases	Am J Perinat 2016; 33(11): 1090-1092	1.677	4
Castagnola E, Ruberto E, Guarino A.	Gastrointestinal and liver infections in children undergoing antineoplastic chemotherapy in the years 2000	World J Gastroentero 2016; 22(25): 5853-5866	2.787	4
Cetica V, Sieni E, Pende D, Danesino C, De Fusco C, Locatelli F, Micalizzi C, Putti MC, Biondi A, Fagioli F, Moretta L, Griffiths GM, Luzzatto L, Aricò. M.	Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry	J Allergy Clin Immun 2016; 137: 188-196	12.485	4
Chiappini E, Lo Vecchio A, Garazzino S, Marseglia GL, Bernardi F, Castagnola E, Tomà P, Cirillo D, Russo C, Gabiano C, Ciofi D, Losurdo G, Bocchino M, Tortoli E, Tadolini M, Villani A, Guarino A, Esposito S; for the Italian Pediatric TB Study Group: Castagnola E, Losurdo G	Recommendations for the diagnosis of pediatric tuberculosis	Eur J Clin Microbiol 2016; 35: 1-18	2.857	0.8
Chiesa R, Ruggeri A, Paviglianiti A, Zecca M, Gonzalez-Vicent M, Bordon V, Stein J, Lawson S, Dupont S, Lanino E, Abecasis M, Al-Seraihy A, Kenzey C, Bierings M, Locatelli F, Gluckman E, Schulz A, Gennery A, Page K, Kurtzberg J, Rocha V; Eurocord, Inborn Errors Working Party, Cell Therapy, Immunobiology Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation	Outcomes after Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation for Children with Osteopetrosis	Biol Blood Marrow Tr 2016; 22: 1997-2002	3.98	4
Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJ, Helweg-Larsen J, Matos O, Bretagne S, Maertens J; Fifth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN), Castagnola E.	Pneumocystis jirovecii pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients	J Antimicrob Chemoth 2016; 71: 2379-2385	4.919	1.2
De Luca L, Trino S, Laurenzana I, Simeon V, Calice G, Raimondo S, Podestà M, Santodirocco M, Di Mauro L, La Rocca F, Caivano A, Morano A, Frassoni F, Cilloni D, Del Vecchio L, Musto P.	MiRNAs and piRNAs from bone marrow mesenchymal stem cell extracellular vesicles induce cell survival and inhibit cell differentiation of cord blood hematopoietic stem cells: a new insight in transplantation	Oncotarget 2016; 7: 6676-6692	5.008	3
De Pasquale MD, Crocoli A, Conte M, Indolfi P, D'Angelo P, Boldrini R, Terenziani M, Inserra A.	Mediastinal Germ Cell Tumors in Pediatric Patients: A Report From the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology	Pediatr Blood Cancer 2016; 63: 808-812	2.634	3

Degan P, Ravera S, Cappelli E.	Why is an energy metabolic defect the common outcome in BMFS?	Cell Cycle 2016; 15(19): 2571-2575	3.952	6
Di Comite A, Esposito S, Villani A, Stronati M; Italian Pediatric TB Study Group, Castagnola E, Losurdo G.	How to manage neonatal tuberculosis	J Perinatol 2016; 36: 80-85	2.087	0.8
Dufour C, Miano M, Fioredda F.	Old and new faces of neutropenia in children	Haematologica 2016; 101: 789-791	6.671	6
Engert A, Balduini C, Brand A, Coiffier B, Cordonnier C, Dohner H, de Wit TD, Eichinger S, Fibbe W, Green T, de Haas F, Iolascon A, Jaffredo T, Rodeghiero F, Salles G, Schuringa JJ; EHA Roadmap for European Hematology Research: Dufour C.	The European Hematology Association Roadmap for European Hematology Research: a consensus document	Haematologica 2016; 101: 115-208	6.671	1.2
Faraci M, Matthes-Martin S, Lanino E, Morreale G, Ferretti M, Giardino S, Micalizzi C, Balduzzi A.	Two pregnancies shortly after transplantation with reduced intensity conditioning in chronic myeloid leukemia	Pediatr Transplant 2016; 20: 158-161	1.284	2
Farruggia P, Puccio G, Sala A, Todesco A, Buffardi S, Garaventa A, Bottigliero G, Bianchi M, Zecca M, Locatelli F, Pession A, Pillon M, Favre C, D'Amico S, Provenzi M, Trizzino A, Zanazzo GA, Sau A, Santoro N, Murgia G, Casini T, Mascarin M, Brunelli R, On behalf of AIEP and Hodgkin Lymphoma working group	The prognostic value of biological markers in paediatric Hodgkin lymphoma	Eur J Cancer 2016; 52: 33-40	6.163	6
Farruggia P, Puccio G, Sala A, Todesco A, Terenziani M, Mura R, D'Amico S, Casini T, Mosa C, Pillon M, Boaro MP, Bottigliero G, Burnelli R, Consarino C, Fedeli F, Mascarin M, Perruccio K, Schiavello E, Trizzino A, Ficola U, Garaventa A, Rossello M.	Abdomen/pelvis computed tomography in staging of pediatric Hodgkin Lymphoma: is it always necessary?	Cancer Med-US 2016; 5(9): 2359-2367	2.915	1
Fioredda F, Lanza T, Gallicola F, Riccardi F, Lanciotti M, Mastrodicasa E, Signa S, Zanardi S, Calvillo M, Dufour C.	Long-term use of Pegfilgrastim in children with severe congenital neutropenia: clinical and pharmacokinetic data	Blood 2016; 27: 2178-2181	11.841	4
Galli L, Lancella L, Garazzino S, Tadolini M, Matteelli A, Migliori GB, Principi N, Villani A, Esposito S; Italian Pediatric TB Study Group, Losurdo G.	Recommendations for treating children with drug-resistant tuberculosis	Pharmacol Res 2016; 105: 176-182	4.816	1.2
Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, Codifava M, Venturelli C, Tosetti G, Marabotto C, Corsi L, Boccuzzi E, Garazzino S, Tovo PA, Pinon M, Le Serre D, Castiglioni L, Lo Vecchio A, Guarino A, Bruzzese E, Losurdo G.	Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis	Int J Mol Sci 2016; 17: 960	3.257	3
Gallo D, Nicoli P, Calabrese C, Gaidano V, Petit J, Rosso V, Signorino E, Carturan S, Bot-Sartor G, Volpe G, Frassoni F, Saglio G, Cilloni D	The Wilms' tumor (WT1) gene expression correlates with the International Prognostic Scoring System (IPSS) score in patients with myelofibrosis and it is a marker of response to therapy	Cancer Med-US 2016; 5(7): 1650-1653	2.915	1
Garazzino S, Castagnola E, Di Gangi M, Ortolano R, Krzysztofciak A, Nocerino A, Esposito S, D'Argenio P, Galli L, Losurdo G, Calitri C, et al Daptomycin Study Group.	Daptomycin for Children in Clinical Practice Experience	Pediatr Infect DIS J 2016; 35: 639-641	2.587	6

Ghinolfi D, Cecconi N, Molinari AC, Marengo S, Picciotto A, Paolicchi A, De Simone P, Bindi L, Filippini F.	Liver Transplantation in Type III von Willebrand Disease	Am J Transplant 2016; 16: 1936-1937	5.669	3
Gratwohl A, Iacobelli S, Bootsman N, van Biezen A, Baldomero H, Arcese W, Arnold R, Bron D, Cordonnier C, Ernst P, Ferrant A, Frassoni F, Gahrton G, Richard C, Kolb HJ, Link H, Niederwieser D, Ruutu T, Schattenberg A, Schmitz N, Torres-Gomez A, Zwaan F, et al. for the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation.	Splenic irradiation before hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: long-term follow-up of a prospective randomized study	Ann Hematol 2016; 95: 967-972	3.022	4
Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Negeri ZF, Beyene J, Phillips B, Sung L.	Galactomannan, β^2 -D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis	Clin Infect Dis 2016; 15: 1340-1348	8.736	4
Luksch R, Castellani MR, Collini P, De Bernardi B, Conte M, Gambini C, Gandola L, Garaventa A, Biondi D, Podda M, Sementa AR, Gatta G, Tonini GP.	Neuroblastoma (Peripheral neuroblastic tumours)	Crit Rev Oncol Hemat 2016; 107: 163-181	5.039	6
Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJ, Helweg-Larsen J, Matos O, Bretagne S, Cordonnier C; 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN), Castagnola E.	ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients	J Antimicrob Chemoth 2016; 71: 2397-2404	4.919	1.2
Massimino M, Biassoni V, Gandola L, Garrè ML, Gatta G, Giangaspero F, Poggi G, Rutkowski S.	Childhood medulloblastoma	Crit Rev Oncol Hemat 2016; 105: 35-51	5.039	3
Massimino M, Miceli R, Giangaspero F, Boschetti L, Modena P, Antonelli M, Ferroli P, Bertin D, Pecori E, Valentini L, Biassoni V, Garrè ML, Schiavello E, Sardi I, Cama A, Viscardi E, Scarzello G, Scoccianti S, Mascarin M, Quaglietta L, Cinalli G, Diletto B, et al.	Final results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma	Neuro-Oncology 2016; 18(10): 1451-1460	7.371	3
Miano M.	How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children	Brit J Haematol 2016; 172: 524-534	5.401	6
Miano M, Ramenghi U, Russo G, Rubert L, Barone A, Tucci F, Farruggia P, Petrone A, Mondino A, Lo Valvo L, Crescenzo N, Bellia F, Olivieri I, Palmisani E, Caviglia I, Dufour C, Fioredda F.	Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian association of paediatric haematology/oncology	Brit J Haematol 2016; 175: 490-495	5.401	6

Montagnani C, Esposito S, Galli L, Chiappini E, Principi N, de Martino M; Italian Pediatric TB Study Group: Castagnola E, Losurdo G.	Recommendations for pediatric tuberculosis vaccination in Italy	Hum Vacc Immunother 2016; 12: 644-650	2.146	0.8
Montagnani C, Prato M, Scolfaro C, Colombo S, Esposito S, Tagliabue C, Lo Vecchio A, Bruzzese E, Loy A, Corsi L, Vuerich M, de Martino M, Galli L; Italian Society of Pediatric Infectious Diseases	Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children: An Italian Retrospective Multicenter Study	Pediatr Infect Dis J 2016; 35: 862-868	2.587	6
Morrissy AS, Garzia L, Shih DJ, Zuyderduyn S, Huang X, Skowron P, Remke M, Cavalli FM, Ramaswamy V, Lindsay PE, Jelveh S, Donovan LK, Wang X, Luu B, Zayne K, Li Y, Mayoh C, Thiessen N, Mercier E, Mungall KL, Ma Y, Tse K, ...Garre' ML et al.	Divergent clonal selection dominates medulloblastoma at recurrence	Nature 2016; 529: 351-357	38.138	7.5
Naselli A, Garaventa A, Buffa P, Granata C, Bandettini R, Cangemi G, Moscatelli A, Castagnola E.	Primary intestinal mold infection in children with solid tumors: a case report in an adolescent with Ewing sarcoma, and literature review	New Microbiol 2016; 39(3): 232-234	1.629	2
Pagliuca S, Gérard L, Kulasekararaj A, Eapen M, Boutboul D, Martin H, Salvino MA, Knol-Bout C, Dufour C, Peffault de Latour R, Marsh J.	Characteristics and outcomes of aplastic anemia in HIV patients: a brief report from the severe aplastic anemia working party of the European Society of Blood and Bone Marrow Transplantation	Bone Marrow Transpl 2016; 51: 313-315	3.636	3
Palmi C, Savino AM, Silvestri D, Bronzini I, Cario G, Paganin M, Buldini B, Galbiati M, Muckenthaler MU, Bugarin C, Mina PD, Nagel S, Barisone E, Casale F, Locatelli F, Nigro LL, Micalizzi C, Parasole R, Pession A, Putti MC, Santoro N, Testi AM, et al.	CRLF2 over-expression is a poor prognostic marker in children with high risk T-cell acute lymphoblastic leukemia	Oncotarget 2016; 7: 59260-59272	5.008	3
Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kroger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M, for the EBMT	Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually	Bone Marrow Transpl 2016; 51: 786-792	3.636	6
Phillips RS, Bhuller K, Sung L, Ammann RA, Tissing WJ, Lehrnbecher T, Stewart LA; PICNICC Collaboration, Castagnola E, Haupt R.	Risk stratification in febrile neutropenic episodes in adolescent/young adult patients with cancer	Eur J Cancer 2016; 64: 101-106	6.163	1.2
Phillips RS, Sung L, Amman RA, Riley RD, Castagnola E, Haeusler GM, Klaassen R, Tissing WJ, Lehrnbecher T, Chisholm J, Hakim H, Ranasinghe N, Paesmans M, Hann IM, Stewart LA.	Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis	Brit J Cancer 2016; 114: 623-630	5.569	3
Pillon M, Mussolin L, Carraro E, Conter V, Aricò M, Vinti L, Garaventa A, Piglione M, Buffardi S, Sala A, Santoro N, Lo Nigro L, Mura R, Tondo A, Casale F, Farruggia P, Pierani P, Cesaro S, d'Amore ES, Basso G.	Detection of prognostic factors in children and adolescents with Burkitt and Diffuse Large B-Cell Lymphoma treated with the AIEOP LNH-97 protocol	Brit J Haematol 2016; 175: 467-475	5.401	3
Ravera S, Dufour C, Cesaro S, Bottega R, Faleschini M, Cuccarolo P, Corsolini F, Usai C, Columbaro M, Cipolli M, Savoia A, Degan P, Cappelli E.	Evaluation of energy metabolism and calcium homeostasis in cells affected by Shwachman-Diamond syndrome	Sci Rep-UK 2016; 6: 25441	5.228	6

Ricciardolo FL, Petecchia L, Sorbello V, Di Stefano A, Usai C, Massaglia GM, Gnemmi I, Moggetti B, Hiemstra PS, Sterk PJ, Sabatini F.	Bradykinin b2 receptor expression in the bronchial mucosa of allergic asthmatics: the role of NF-kB	Clin Exp Allergy 2016; 46: 428-438	5.587	6
Risitano AM, Marotta S, Calzone R, Grimaldi F, Zatterale A; RIAF Contributors, Svahn J, Dufour C.	Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: where we stand and what remains to be learned	Haematologica 2016; 101: 319-327	6.671	1.2
Svahn J, Bagnasco F, Cappelli E, Onofrillo D, Caruso S, Corsolini F, De Rocco D, Savoia A, Longoni D, Pillon M, Marra N, Ramenghi U, Farruggia P, Locasciulli A, Addari C, Cerri C, Mastrodicasa E, Casazza G, Verzegnassi F, Riccardi F, Haupt R, Barone A, Cesaro S, Cugno C, Dufour C.	Somatic, hematologic phenotype, long-term outcome and effect of hematopoietic stem cell transplantation. An analysis of 97 Fanconi Anemia patients from the Italian national database on behalf of the Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology)	Am J Hematol 2016; 91(7): 666-671	5	6
Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, Remke M, Luu B, Gururangan S, McLendon RE, Bigner DD, Lipp ES, Perreault S, Cho YJ, Grant G, Kim SK, Lee JY, Rao AA, Giannini C, Li KK, Ng HK, Yao Y, Kumabe T, Tominaga T, Grajkowska WA, ...Garre' ML et al.	Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis	- Lancet Oncol 2016; 17: 484-495	26.509	7.5
Vpolkl S, Rensing-Ehl A, Allgauer A, Schreiner E, Lorenz MR, Rohr J, Klemann C, Fuchs I, Schuster V, von Bueren AO, Naumann-Bartsch N, Gambineri E, Siepermann K, Kobbe R, Nathrath M, Arkwright PD, Miano M, Stachel KD, Metzler M, Schwarz K, Kremer AN, Speckmann C, et al.	Hyperactive mTOR pathway promotes lymphoproliferation and abnormal differentiation in autoimmune lymphoproliferative syndrome	Blood 2016; 128: 227-238	11.841	4