

ZNS TUMORE IM KINDES- UND JUGENDALTER

Ana Guerreiro Stücklin, Katrin Scheinemann



Ana
Guerreiro Stücklin

Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS) sind die häufigsten soliden Tumoren und die häufigste Ursache krebisbezogener Morbidität und Mortalität bei Kindern und Adoleszenten^{1,2)}. Die Herausforderungen für die betroffenen Kinder und ihre Familien während des Krankheitsverlaufes – vom Auftritt der Symptome über den Zeitpunkt der Diagnose bis zum Umgang mit Spätfolgen sowie dem Risiko von Rezidiven – sind vielfältig und weitreichend.

Hirntumore sind sehr heterogen, können im gesamten zentralen Nervensystem (Hirn und Rückenmark) auftreten und haben eine sehr unterschiedliche klinische Präsentation, abhängig von Lage, Patientenalter und Tumorphistologie. Die histologische Einteilung erfolgt in vier Graden gemäss der Weltgesundheitsorganisation.

Niedriggradige Tumore umfassen Grad I und II, diese weisen ein langsames Wachstum auf. Bereits niedriggradige Tumore können infiltrativ wachsen und Metastasen bilden. Hochgradige Tumore wachsen sehr schnell, die Zellen weisen multiple Veränderungen auf. In der Mehrheit der Fälle sind multimodale Therapien mit Operation sowie anschliessender Chemo- und/oder Radiotherapie angezeigt.

Obwohl wir durchaus gewisse Verbesserungen der Überlebensraten in den letzten Jahren gesehen haben, sind diese nicht so fulminant verglichen mit anderen Kinderkrebsarten (zum Beispiel Leukämie). Die Spätfolgen des Tumors und der Therapie sind oft signifikant, vor allem bei Kleinkindern. Während ein multidisziplinäres, spezialisiertes Team entscheidend ist, um eine Behandlung auf dem neuesten Stand der Forschung zu verabreichen sowie die langfristige Verlaufskontrolle zu gewährleisten, liegt die Verantwortung bei Praxis-Kinderärzten und Notfallärzten, diese heterogene und relativ seltene Erkrankung zu erkennen. Eine enge Zusammenarbeit der Praxisärzte mit spezialisierten Kinderonkologen im Spital bleibt ein ausschlaggebender Faktor in der Behandlung der betroffenen Kinder und Jugendlichen.

Klassifikation und Epidemiologie von Hirntumoren

Pädiatrische ZNS Tumore sind die zweithäufigste Krebsart bei Kindern, zahlenmässig nur von Leukämien übertroffen. Sie entsprechen ca. einem Viertel aller Krebsneudiagnosen im Kindesalter. In der

Schweiz gibt es jährlich ungefähr 40 – 50 neue Fälle, die im Alter bis 14 Jahren diagnostiziert werden mit einem gehäuften Auftreten zwischen 5 – 9 Jahren¹⁾.

Histologisch gesehen treten Gliome am häufigsten auf – eine heterogene Gruppe von Tumoren, die überall im ZNS vorkommen können. Gliome umfassen langsam wachsende Läsionen des WHO-Grades I – II sowie hochgradige Gliome des WHO-Grades III – IV.

Niedriggradige Gliome stellen mit ~50% die grösste Gruppe von Hirntumoren im Kindesalter dar¹⁾. Trotz der niedriggradigen Histologie können sie aufgrund der häufigen Lage in der Mittellinie nicht immer operativ entfernt werden, und sind deshalb durch einen chronischen Verlauf mit signifikanter Morbidität und Spätmortalität (>10 Jahre nach Erstdiagnose) gekennzeichnet. Höhergradige Gliome, die u.a. Glioblastome und diffuse intrinsische Pongliome beinhalten, haben allgemein schlechte Prognosen – dies aber abhängig vom Erkrankungsalter.

Eine weitere grössere Gruppe sind die embryonalen Tumore, deren häufigster Vertreter das Medulloblastom ist. Das Medulloblastom entspricht einem WHO Grad IV Tumor, trotzdem kann in den niedrigen Risikogruppen ein Gesamtüberleben um 70 – 80 % erreicht werden.

Die Diagnose der ZNS Tumore ist in den letzten Jahren aufgrund der molekularen Diagnostik revolutioniert worden – eine rein histologische Diagnose oder nur aufgrund der Immunhistochemie ist heutzutage nicht mehr ausreichend. Im Vordergrund stehen nun DNA-Methylierungsanalysen des Tumorgewebes sowie GenPanel-Sequenzierung, um Veränderungen im Tumorgenom entdecken zu können. Mit diesen Methoden ist eine möglichst exakte biologische Charakterisierung des Tumors möglich – dies eröffnet zudem neue Behandlungsmöglichkeiten. Mit diesen neuen diagnostischen Möglichkeiten wird es in naher Zukunft eine neue Klassifikation von Hirntumoren geben.

Ätiologie und Bezug zu Tumor-Prädispositions-Syndromen

Die Ätiologie von ZNS Tumoren bei Kindern und Jugendlichen ist grösstenteils unbekannt. Etliche Studien haben Zusammenhänge zwischen Umwelt- und Infektionseinflüssen untersucht, einzig die Exposition

Korrespondenz:
ana.stuecklin
@kispi.uzh.ch

Fortbildung

von ionisierender Strahlung konnte als Risikofaktor gefunden werden.

Etwa 10% der ZNS Tumoren im Kindes- und Jugendalter treten im Kontext von genetischen Krebsprädispositions-Syndromen (KPS) auf³⁾, ein tiefer, aber nicht insignifikanter Anteil von Fällen. Es gibt mehrere KPS, deren Verbindung mit pädiatrischen Hirntumoren bekannt sind, darunter am bedeutendsten die Neurofibromatose Typ 1 (Keimbahnmutationen in NF1 Gen, assoziiert mit niedriggradigen Gliomen), das Li Fraumeni Syndrom (Keimbahnmutationen in TP53, assoziiert mit höhergradigen Gliomen, Medulloblastom, Choroidplexuskarzinom, u.a.), die biallelische Fehlpaarungsreparatur-Defizienz (assoziiert mit höhergradigen Tumoren) und das Rhabdoid-Prädispositionssyndrom (Keimbahnmutationen in SMARCB1, assoziiert mit ATRT).

Das frühzeitige Erkennen solcher KPS ist sehr relevant, da die betroffenen Kinder und Jugendlichen einem ausgedehnten Krebsfrüherkennungsprogramm zugeführt werden.

Klinische Präsentation

Die klinische Präsentation ist sehr heterogen und hängt grösstenteils von der Tumorlokalisation und dem Alter des Patienten ab⁴⁾.

Die Deutsche Kinderkrebsstiftung hat in Kooperation mit den Hirntumorstudiengruppen im Behandlungsnetzwerk HIT der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) eine Faltkarte entwickelt, die zur Früherkennung von ZNS Tumoren im Kindes- und Jugendalter führen soll (Abbildung 1).

Neben den oben erwähnten Symptomen kommt gerade im Kindesalter der Messung von Kopfumfang, Länge und Gewicht zur Früherkennung ebenfalls grosse Bedeutung zu. Bei einem übermässigen Kopfwachstum mit Kreuzen der Perzentile oder einer chronischen Gedeihstörung oder einer Pubertas præcox muss an einen ZNS Tumor gedacht werden.

Früherkennung: die Rolle des Kinderarztes

Während einige Kinder mit einem plötzlichen Auftreten von Symptomen wie fokalen motorischen Störungen oder Vigilanzminderung (oft ein spätes Zeichen) noch eher auf der Notfallabteilung vorstellig werden und mittels Bildgebung diagnostiziert werden, durchlaufen die meisten Kinder einige Wochen oder sogar Monate von Symptomen, bevor die Diagnose feststeht^{5),6)}.

Trotz breiter Verfügbarkeit von MR-Bildgebung ist das lange Intervall zwischen Symptombeginn und Diagnose enttäuschend konstant geblieben. Sensibilisierungskampagnen für Eltern und Praxisärzte (Head-Smart-Kampagne im Vereinigten Königreich bzw. FIT Kampagne in Deutschland) weisen jedoch einen positiven Einfluss auf⁵⁾.

Lange Zeitintervalle zwischen ersten Symptomen und der Diagnose sind vor allem bei niedriggradigen

ZNS Tumoren typisch, da diese eher eine chronische, sich sehr langsam verschlechternde Symptomatik aufweisen⁷⁾.

Repetitive Vorstellungen beim Kinderarzt mit sich chronisch verschlechternder Symptomatik insbesondere bezüglich Schulleistungen oder motorischen Fähigkeiten sollte an einen ZNS Tumor denken lassen. Eine detaillierte Familiengeschichte kann auch wichtige Indizien zu möglichen Krebsprädispositionssyndromen liefern.

Die klinische Untersuchung sollte immer eine Beurteilung des Wachstums (inkl. Kopfumfang), des pubertären Status, eine neurologische Untersuchung, eine ophthalmologische (Pupillenreflexe, Augenbewegungen, Gesichtsfelder und Fundoskopie) sowie eine dermatologische Beurteilung beinhalten (Screening für Kennzeichen von KPS, z.B. café-au-lait Flecken in NF I).

Einige klinische Szenarien sind besonders herausfordernd und sind wiederholt mit prolongierter Dauer zwischen Symptombeginn und Diagnose assoziiert worden⁵⁾. So etwa eine Gedeihstörung in Kombination mit Nausea/Erbrechen ohne eine gastroenterologische Ursache. Hierbei muss differentialdiagnostisch immer an ein diencephales Syndrom bei einem niedriggradigem Gliom gedacht werden. Aber auch die klassischen Zeichen eines erhöhten Hirndrucks mit Kopfschmerzen und Nüchternerebrechen werden nicht immer als solche erkannt.

Erste diagnostische Abklärungen

Bei der Wahl der Bildgebung sollte ein MRI mit Kontrastmittelgabe immer bevorzugt werden, unabhängig vom Kindesalter und der Notwendigkeit einer Anästhesie. Daher sollte eine solche Bildgebung auch immer an einem spezialisierten Zentrum – insbesondere inklusive pädiatrischer Neuroradiologie – durchgeführt werden. Ein CT sollte nur noch in absoluten Ausnahmefällen für die Diagnostik durchgeführt werden und ersetzt das MRI nicht.

Kinder und Jugendliche mit neu diagnostizierten ZNS-Tumoren sollten in ein kideronkologisches Zentrum transferiert werden, das auf neurochirurgische und neuroonkologische Behandlungen spezialisiert ist.

Im Fall eines neu diagnostizierten, intrakranialen Tumors sollte immer eine spinale MRI durchgeführt werden – wenn möglich im Anschluss an das initiale MR – um makroskopische Metastasen auszuschliessen. Obwohl die Neigung, entlang des ZNS Metastasen auszubilden, eher bei höhergradigen Tumoren wie Medulloblastomen, Ependymomen oder atypischen Teratoid/Rhabdoid-Tumoren (ATRT) vorhanden ist, können auch niedriggradige WHO-Grad I/II-Tumoren disseminierte Lokalisationen aufzeigen. ZNS Tumoren metastasieren fast ausschliesslich innerhalb des ZNS, routinemässig wird daher kein Staging ausserhalb des ZNS gemacht.

weitere Informationen:

www.kinderkrebsstiftung.de

FIT im Kopf

Früherkennung von Hirntumoren

Diese Karte soll helfen, auf die Krankheitssymptome von Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen aufmerksam zu machen und deren frühzeitige Erkennung zu fördern.

Glücklicherweise sind Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen selten, aber es gibt sie.

- Ein Viertel der Krebserkrankungen bei Kindern entstehen im Gehirn.
- **Die frühzeitige Erkennung von Hirntumoren kann Überlebenschancen vergrößern.**
- Wenn Sie besorgt sind, dass Ihr Kind einen Hirntumor hat, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Weitere Informationen und Unterstützung unter:

- www.kinderkrebsstiftung.de
- www.kinderkrebsinfo.de

Jedes Kind sollte einem Kinderarzt vorgestellt werden bei Krankheitszeichen, die für das Kind ungewöhnlich sind, oder die anhaltend oder unerklärbar sind. Benötigt ein Kind schnelle medizinische Hilfe, sollte es zur nächsten Notaufnahme gebracht werden. In einem Notfall wählen Sie 112 oder rufen Sie einen Notarzt.

„FIT im Kopf“ ist eine Kooperation der Deutschen Kinderkrebsstiftung mit den Hirntumorstudiengruppen im Behandlungsnetzwerk HIT der GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie).

– nach einer Idee der HeadSmart Campaign – www.headsmart.org.uk

Deutsche Kinderkrebsstiftung
Adenauerallee 134, 53113 Bonn
Tel.: 0228/68846-0
Fax: 0228/68846-44
hit@kinderkrebsstiftung.de
www.kinderkrebsstiftung.de

© 9/2012, Deutsche Kinderkrebsstiftung

Diese Karte gibt Ihnen Informationen zur Erkennung von Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen.



www.kinderkrebsstiftung.de

0-5-jährige Kinder

Mögliche Krankheitsanzeichen:

- Anhaltendes/wiederkehrendes Erbrechen
- Schwierigkeiten mit dem Gleichgewicht, der Koordination und dem Laufen
- Unnatürliche Augenbewegungen
- Verhaltensänderungen (z.B. Schläfrigkeit/Lethargie)
- Epileptischer Krampfanfall (ohne Fieber)
- Unnatürliche Kopfhaltung (z.B. Schiefhals, Nackensteife oder Kopfschiefstellung)

Wenn Ihr Kind eines dieser Krankheitsanzeichen hat, suchen Sie Ihren Arzt auf. Falls zwei oder mehr Krankheitsanzeichen vorhanden sind, bitten Sie um eine zeitnahe Abklärung.

6-11-jährige Kinder

Mögliche Krankheitsanzeichen:

- Anhaltende/wiederkehrende Kopfschmerzen
- Anhaltendes/wiederkehrendes Erbrechen
- Schwierigkeiten mit dem Gleichgewicht, der Koordination und dem Laufen
- Unnatürliche Augenbewegungen
- Unscharfes Sehen oder Doppelbilder
- Verhaltensänderungen (z.B. Schläfrigkeit/Lethargie)
- Epileptischer Krampfanfall (ohne Fieber)
- Unnatürliche Kopfhaltung (z.B. Schiefhals, Nackensteife oder Kopfschiefstellung)

Wenn Ihr Kind eines dieser Krankheitsanzeichen hat, suchen Sie Ihren Arzt auf. Falls zwei oder mehr Krankheitsanzeichen vorhanden sind, bitten Sie um eine zeitnahe Abklärung.

12-18-jährige Jugendliche

Mögliche Krankheitsanzeichen:

- Anhaltende/wiederkehrende Kopfschmerzen
- Anhaltendes/wiederkehrendes Erbrechen
- Schwierigkeiten mit dem Gleichgewicht, der Koordination und dem Laufen
- Unnatürliche Augenbewegungen
- Unscharfes Sehen oder Doppelbilder
- Verhaltensänderungen (z.B. Schläfrigkeit/Lethargie)
- Epileptischer Krampfanfall (ohne Fieber)
- Verzögerte oder pausierte Pubertätsentwicklung, geringes Körperwachstum

Wenn Ihr Kind eines dieser Krankheitsanzeichen hat, suchen Sie Ihren Arzt auf. Falls zwei oder mehr Krankheitsanzeichen vorhanden sind, bitten Sie um eine zeitnahe Abklärung.

Abbildung 1.

Kinder mit suprasellären Tumoren sollten sich einer endokrinologischen Abklärung unterziehen, um die Funktion der Hypophyse vor einer neurochirurgischen Intervention zu beurteilen. Eine Basis-Abklärung

der ophthalmologischen Funktionen ist für Patienten mit obstruktivem Hydrocephalus oder Papillenödem angezeigt, wie auch für supraselläre Tumoren oder Läsionen entlang der Sehbahn.

Therapie

In aller Regel ist der erste Therapieschritt ein chirurgischer Eingriff für die histologische Diagnose, aber auch zur Entlastung eines Hydrocephalus bei Tumoren, die den Liquorabfluss behindern. Der chirurgische Eingriff kann von einer kleinen endoskopischen oder robotergesteuerten Therapie bis zu einer totalen Tumoresektion gehen. Die Eingriffe sollten von erfahrenen Neurochirurgen durchgeführt werden, die eine gewisse Anzahl an Eingriffen pro Jahr durchführen und/ oder eine zusätzliche Ausbildung in pädiatrischer Neurochirurgie haben. Neben der Neurochirurgie sind aber auch die Anästhesie und die Intensivmedizin entscheidend, um den Patienten in dieser heiklen Phase gut zu betreuen. Die Durchführung dieser Eingriffe ist hochspezialisiert und sollte daher nur in entsprechenden Zentren durchgeführt werden.

Einige Tumore wie zum Beispiel Sehbahn gliome bei NF I können aber auch alleine durch die Bildgebung diagnostiziert werden und benötigen keine histologische Sicherung.

Ausserdem benötigen nicht alle ZNS Tumoren im Kindes- und Jugendalter eine Therapie. Kleine niedriggradige Gliome ohne neurologische Ausfälle werden häufig nur verlaufsbeobachtet und benötigen auch später nicht immer eine Therapie.

Bei höhergradigen Tumoren schliesst sich als nächster Behandlungsschritt meist die Strahlentherapie an. Je nach Tumor erfolgt die Bestrahlung nur lokal oder Ganzhirn oder kraniospinal – letzteres bei Tumoren, die häufig metastasieren. Die Bestrahlung kann entweder mit Photonen oder Protonen durchgeführt werden. Da es in der Schweiz schon lange ein Protonenzentrum (PSI in Villigen) gibt, werden sehr viele Kinder und Jugendliche dort bestrahlt.

Der Vorteil der Protonenbestrahlung ist, gezielter bestrahlen zu können und damit die Streustrahlung auf das umgebende, gesunde Gewebe zu minimieren. Damit sollen vor allem die neurokognitiven Spätfolgen vermindert werden. Viele Bestrahlungen müssen aufgrund des Alters der Patienten in Narkose durchgeführt werden – dafür braucht es spezialisierte Anästhesieteams. Eine Strahlentherapie wird aufgrund der Spätfolgen nur in absoluten Ausnahmefällen bei sehr jungen Kindern (< 3 Jahren) durchgeführt.

Das dritte Therapiestandbein ist die Chemotherapie, die trotz der schützenden Blut-Hirn-Schranke funktioniert. Es gibt allerdings nur wenige Chemotherapeutika, die liquorgängig sind und damit verwendet werden können. Chemotherapie hat einen grossen Stellenwert bei den jungen Kindern, da die Spätfolgen weniger gravierend als nach einer Strahlenbehandlung sind.

Um im jungen Kindesalter die Strahlentherapie zu ersetzen bzw. zu verzögern, sind verschiedene Konzepte entworfen worden: zum einen die direkte intrathekale Gabe von Chemotherapie in den Liquorraum mittels eines speziellen Reservoirs (Omay) und

Katheters, aber auch die Hochdosismotherapie mit anschliessender autologer Stammzelltransplantation.

Neben den klassischen Behandlungsstrategien sind in den letzten Jahren immer mehr sogenannte Targettherapien entwickelt worden – Voraussetzung hierfür ist die detaillierte biologische Beschreibung des Tumors.

Als Beispiel hierfür sei das niedriggradige Gliom genannt. Bei diesen Tumoren liegen Veränderungen im sogenannten MAPK-Pathway vor, welche therapeutisch genutzt werden können. Aber auch die Targettherapien müssen auf ihre Effektivität und Nebenwirkungen überprüft werden – dies geschieht in der aktuellen europäischen LOGGIC Studie, an der die Schweiz ebenfalls teilnimmt.

Therapie von ZNS Tumoren ist nur in internationalen Studien möglich – die Schweiz ist sowohl Mitglied der deutschsprachigen HIT Studiengruppe als auch der europäischen Hirntumorstudiengruppe.

Prognose und Nachsorge

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die Prognose der ZNS Tumoren deutlich verbessert – allerdings mit grossen Unterschieden je nach Tumorgruppe. Dies variiert von einem sehr guten Gesamtüberleben bis zu einer – fast immer – infausten Prognose bei einem diffus infiltrativ wachsendem Hirnstammgliom.

Die Qualität des Überlebens ist bei ZNS Tumoren sehr herausfordernd – sowohl der Tumor als auch die Therapien weisen eine hohe Morbidität auf, insbesondere je jünger die Kinder bei der Diagnose sind. Dies betrifft neurologische und endokrinologische Spätfolgen, aber auch schwere neurokognitive Spätfolgen mit massiver Einschränkung von Ausbildung und späterem Berufsleben.

Die spezialisierte Rehabilitation in entsprechenden Rehabilitationskliniken wie Katharinenhöhe oder Tannheim hat für diese Gruppe einen sehr hohen Stellenwert, um eine schnelle, aber auch langfristige Wiedereingliederung ins Ausbildungs- und Berufsleben zu ermöglichen.

Herausforderungen

Die komplexe biologische Charakterisierung der ZNS Tumoren mit den neuen Techniken führt zu vielen Herausforderungen.

Da diese neuen Techniken hochkomplex sind, werden diese nur zentralisiert und nicht an jedem Zentrum angeboten. Dies bedingt einen Versand der Gewebeproben, fast immer auch ins europäische Ausland. Dafür muss die entsprechende Logistik etabliert sein.

Da die aktuelle ZNS Tumorklassifikation diese Techniken noch nicht ausreichend berücksichtigt hat, können manche Tumoren keiner Entität zugeordnet

werden. Daher sind interdisziplinäre Tumorboards essentiell, wo diese Befunde mit allen Spezialisten diskutiert werden können und gemeinsam eine Therapiestrategie erarbeitet werden kann. Diese Herausforderung kann aber nur durch internationale Kooperation bewältigt werden.

Durch die Entdeckung vieler prognostischer Faktoren sind die einzelnen Risikogruppen auch innerhalb einer Tumorentität immer kleiner geworden – ohne internationale Kooperation wäre ein Therapieprotokolldesign nicht mehr möglich. Die sehr detaillierte Beschreibung von Risikogruppen führt aber zu vielen offenen therapeutischen Fragen, da die Therapiemöglichkeiten in hohen Risikoarmen aktuell begrenzt sind.

Die zeitnahe Umsetzung neuer Therapieansätze erfordert ein neues Design der Therapieoptimierungsstudien, die eine fortlaufende Implementierung neuer Therapieansätze ermöglicht.

Referenzen

- 1) Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, Petersen CM, Liao P, Finlay JL, et al. Alexis Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-oncology*. 2015;16 Suppl 10:x1-x36.
- 2) Schindler M, Belle FN, Grotzer MA, von der Weid NX, Kuehni CE, Swiss Paediatric Oncology G. Childhood cancer survival in Switzerland (1976-2013): Time-trends and predictors. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2017;140(1):62-74.
- 3) Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(24):2336-46.
- 4) Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8(8):685-95.
- 5) HeadSmart Be Brain Tumour A. A new clinical guideline from the Royal College of Paediatrics and Child Health with a national awareness campaign accelerates brain tumor diagnosis in UK children—"HeadSmart: Be Brain Tumour Aware". *Neuro-oncology*. 2016;18(3):445-54.
- 6) Coven SL, Stanek JR, Hollingsworth E, Finlay JL. Delays in diagnosis for children with newly diagnosed central nervous system tumors. *Neurooncol Pract*. 2018;5(4):227-33.
- 7) Arnautovic A, Billups C, Broniscer A, Gajjar A, Boop F, Qaddoumi I. Delayed diagnosis of childhood low-grade glioma: causes, consequences, and potential solutions. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2015;31(7):1067-77.

Autorinnen

Dr. med. Ana Guerreiro Stücklin, Abteilung für Onkologie, Universitäts-Kinderspital Zürich

Dr. med. Katrin Scheinemann, Abteilung für Pädiatrische Onkologie-Hämatologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Kantonsspital Aarau / Abteilung für Onkologie-Hämatologie, Universitätskinderspital beider Basel und Universität Basel / McMaster Children's Hospital and McMaster University, Hamilton Canada

Die Autorinnen haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.