



AWMF-Register Nr.	025/011	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Hepatoblastom

1. Definition und Basisinformation

Das Hepatoblastom (HB) ist der häufigste primäre Lebertumor des Kindesalters mit einer Inzidenz von 1.6 Fällen pro 1 Millionen Kinder (0-14Jahre). Es besteht eine männliche Prädisposition mit einem Verhältnis m:w= 1.6:1.¹. Ein ausgesprochener Altersgipfel liegt zwischen sechs Monaten und drei Jahren. Damit ist das HB nach dem Neuroblastom und dem Nephroblastom der dritthäufigste abdominelle Tumor in dieser Altersgruppe². Der Anteil des HB an allen malignen Neoplasien des Kindesalters liegt bei 1% (0-14Jahre)³. Weltweit ist ein Trend zu einer Inzidenzzunahme des HB zu verzeichnen. Grund dafür ist wahrscheinlich eine deutliche Zunahme von Patienten mit extremer Frühgeburtlichkeit und sehr niedrigem Geburtsgewicht in den Industrienationen. Denn diese beiden Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko für das spätere Auftreten eines HB vergesellschaftet⁴. In seltenen Fällen besteht eine Assoziation des HB mit verschiedenen genetischen Erkrankungen, insbesondere dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom sowie anderen Hemihypertrophien, als auch dem Edward's Syndrom (Trisomie 18) und der familiären Polyposis coli (FAP)⁵.

Beim HB handelt es sich zumeist um einen großen und gut durchbluteten, unifokalen Tumor bevorzugt im rechten Leberlappen. Eine extrahepatische Lokalisation findet sich selten. Fernmetastasen treten meist erst bei fortgeschrittener Tumorkrankheit auf, Lymphknotenabsiedlungen finden sich selten. Meistens kann das HB aufgrund seiner guten Chemosensibilität und dem Altersgipfel gut vom kindlichen hepatozellulären Karzinom (HCC), Altersgipfel Schul- und Jugendalter, abgegrenzt werden, welches insgesamt eine deutlich schlechtere Prognose hat als das HB⁶.

2. Histopathologische Klassifikation und Molekularbiologie

Das Hepatoblastom ist ein hochmaligner, epithelialer Tumor, der aus primitiven Vorläuferzellen des Leberparenchyms besteht, die gemäß den unterschiedlichen Stadien der Leberentwicklung differenziert sein können (fetal, embryonal, makrotrabekulär und cholangioblastisch). Zusätzlich können mesenchymale Strukturen wie z.B. Osteoid, Knorpel, selten auch glatte Muskulatur oder rhabdomyoblastenartige Elemente vorhanden sein. Von einer teratoiden Differenzierung spricht man, wenn neuroektodermale Strukturen, muzinöse Drüsen, Plattenepithelinseln, pigmentierte Zellen, u.a. vorhanden sind. Es wird angenommen, daß embryonale HB aufgrund ihrer höheren Proliferationsrate eine etwas schlechtere Prognose haben als fetale HB, wobei dies bisher noch nicht in

Studien validiert werden konnte. Man geht heute davon aus, dass die bisher als kleinzellige undifferenzierte Hepatoblastome bezeichneten Tumoren eine kleinzellige Variante der malignen Rhabdoidtumoren in der Leber darstellen. Patienten mit diesen Tumoren präsentieren sich mit einem AFP<100ng/ml und haben eine sehr schlechten Prognose. Eine Bestimmung der INI1-Expression muss in diesen Fällen unbedingt durchgeführt und gegebenenfalls mittels molekulargenetischer Untersuchungen weiter untersucht werden⁷.

Selten kommen vor allem im Vorschulalter Tumoren mit nebeneinander liegenden histologischen Charakteristika von HB und HCC vor, die als sogenannte maligne transitionelle Leberzelltumore (TLZT) bezeichnet werden. Diese Tumore verhalten sich biologisch wie HCCs mit aggressivem Wachstum und Gefäßinvasion, sowie früher Fernmetastasierung in die Lunge und haben eine entsprechend schlechte Prognose⁸.

Chromosomale Veränderungen als auch molekulargenetische Alterationen finden sich bei der Mehrzahl der HBs. Beim HB im Rahmen eines Beckwith-Wiedemann-Syndroms treten z.B. Allelverluste bei Chromosom 11p15.5 auf, die zu einem Verlust des Tumorsuppressorgens H19 und konsekutiv zur einer Aktivierung von IGF2 führen⁹. Mutationen im APC-Gen (Adenomatous-polypsis-coli-Protein) finden sich im HB trotz der Assoziation mit der FAP noch vergleichsweise selten, dafür treten andere genetische Aberrationen, die den WNT (wingless) Signalweg betreffen, in 70-90% der HB auf. Die Aktivierung des WNT Signalweges führt u.a. zur einer Akkumulation von β -Catenin in den Tumorzellkernen. Dies führt dann über eine Exprimierung von WNT-Zielproteinen zur Proliferation der Tumorzellen¹⁰. Untersuchungen hinsichtlich epigenetisch veränderter Tumorsuppressorgene im HB haben gezeigt, dass die Methylierung von Promotorenregionen im HB häufig ist und es dadurch u.a. zu einer Suppression von antiproliferativen Regulatoren kommt¹¹. Die auf molekulargenetischer Ebene derzeit prognostisch bedeutendste Entdeckung ist die von Cairo et al. mit der DNA-Mikroarray-Methode entdeckte 16-Gen-Signatur, die HB mit differenzierter Histologie und gutem klinischem Outcome (C1-Tumore) von fortgeschrittenen Tumoren mit undifferenzierter Histologie und schlechtem Outcome (C2-Tumore) unterscheidet¹².

3. Leitsymptome

Klinisch präsentiert sich das HB als ein oft tastbarer, abdomineller Tumor ggf. begleitet von Fieber, Abgeschlagenheit, Störung des Ess- und Trinkverhaltens und Gewichtsverlust. Symptome wie Pubertas praecox, Ikterus, akutes Abdomen bei Tumorrupturn oder Thrombozytose treten nur selten auf.

4. Diagnostik und Stadieneinteilung

Labor:

- 1.) Spezifische Tumormarker:

- AFP (Alpha-Fetoprotein): wichtigster Tumormarker!
erhöht in 80-90% der Patienten (Cave: Normalwerte der jeweiligen Altersstufe beachten!), HB mit niedrigem AFP (<100ng/ml) sind aggressiv und haben eine sehr schlechte Prognose
- β -HCG (Beta-human Chorion-Gonadotropin):
erhöht in ca. 20% der Patienten

2.) Unspezifische Labordiagnostik:

- Blutbild
- Leberenzyme
- Ferritin
- LDH
- Titer hepatotroper Viren
- CEA, NSE, ggf. Katecholamine im Urin z. A. Neuroblastom

Bildgebung:

- 1.) Abdominelle Sonographie mit Farbdoppler
- 2.) MRT bzw. CT des Oberbauches mit KM
- 3.) CT des Thorax mit KM
- 4.) Ggf. FDG-PET/CT, Leber-Szintigraphie, Leber-Angiographie bei speziellen Fragestellungen

Histologie:

Zur histologischen Diagnosesicherung kann eine Tumorbiopsie entweder offen, laparoskopisch oder durch eine perkutane Stanzbiopsie entnommen werden. Feinnadelpunktionen mit zytologischer Diagnostik sind nicht ausreichend. Die Biopsie als auch später das Tumorsektat sollten konventionell histologisch in Paraffin als auch immunhistochemisch untersucht werden. Die Diagnose sollte immer durch einen Referenzpathologen gesichert werden.

Gemäß den Richtlinien der GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) kann bei Kinder zwischen sechs Monaten und drei Jahren mit einem Lebertumor und einem Serum-alpha-Fetoprotein über 1000 ng/ml und mindestens dem 3-fachen AFP-Wert der Altersnorm auf eine biopsische Sicherung der Diagnose verzichtet werden, da in diesen Fällen immer ein HB vorliegt².

Stadieneinteilung:

Eine präzise klinische Stadieneinteilung der HB ist für eine korrekte Risikostratifizierung und Therapieplanung unerlässlich. Zwischenzeitlich wird international ein einheitliches Eingruppierungssystem, das sogenannte PRETEXT-System („pre-treatment extension“) der Lebertumorstudiengruppe der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOPEL) verwendet. Das PRETEXT-System kategorisiert die Tumore nach ihrer Ausdehnung in der prätherapeutischen Bildgebung und hat eine hohe prognostische Relevanz¹³. Dabei werden die HB in 4

verschiedene PRETEXT-Gruppen (I-IV) eingeteilt, je nachdem wie viele der 4 chirurgischen Sektoren der Leber betroffen sind. So bedeutet z.B. PRETEXT II, dass 2 der 4 Sektoren vom Tumor befallen sind und zwei aneinanderhängende Sektoren tumorfrei sind. Zusätzlich werden weitere Charakteristika der Tumorausdehnung mit großen Buchstaben erfasst, d.h. Invasion der Lebervenen (V) oder Pfortader (P), extrahepatische Tumorausdehnung (E), Metastasierung (M), Infiltration des Lobus caudatus (C), Lymphknotenbefall (N) und Multifokalität (F)¹⁴. Das PRETEXT-System wird auch verwendet, um die Ausdehnung des Tumors nach jeweils zwei Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie zu beschreiben, dann als sogenanntes POSTTEXT-System („post-treatment extension“)¹⁵.

5. Therapie

Prinzipien der Therapiestrategie

Auch wenn die vollständige chirurgische Tumorentfernung letztendlich der entscheidende Schritt bei der kurativen Therapie des HB ist, steht bei fast allen HB die präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie an erster Stelle. Eine initiale Resektion des Tumors ist nur in seltenen Fällen, in denen ein kleiner solitärer Tumor vorliegt (PRETEXT I und ggf. II), indiziert. In bis zu 90% der HB kommt es durch eine präoperative Cisplatin-haltige Chemotherapie zu einer deutlichen Tumorverkleinerung und einer Verbesserung der Resektabilität¹⁶. Mit der aktuellen, kombinierten Therapiestrategie (präoperative Chemotherapie, Operation und postoperative Chemotherapie) wird eine durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate von knapp 80% erreicht¹⁷.

Somit wird derzeit folgendes Vorgehen von der GPOH empfohlen:

Kleine, sicher auf einen Leberlappen beschränkte HB (PRETEXT I und in Einzelfällen II) können primär mit einer Hemihepatektomie reseziert werden. Erscheint ein Tumor mit diesem Operationsverfahren nicht mit einem großen Sicherheitsabstand (>1cm) resektabel, ist eine primäre Chemotherapie indiziert. In diesem Fall kann die Diagnose entweder klinisch gemäß den unter „Diagnostik“ genannten Kriterien gestellt werden oder bei den Patienten, die die entsprechenden Kriterien zur klinischen Diagnosestellung nicht erfüllen, durch eine bioptische Sicherung. Nach präoperativer Chemotherapie sollte erneut die Resektabilität evaluiert werden. Bei der folgenden Laparotomie sollte in jedem Fall ein Resektionsversuch durchgeführt werden, jetzt auch ggf. mit erweitertem Resektionsverfahren (erweiterte Hemihepatektomie). Bei noch nicht gegebener Resektabilität ist es sinnvoll, weitere Chemotherapie-Blöcke anzuschließen¹⁸. Allerdings können HB unter Chemotherapie im Verlauf durch Hochregulierung von sog. „Drug-resistance“-Molekülen eine Resistenz gegen Cisplatin-haltige Zytostatika-Kombinationen entwickeln⁹. Es wird deshalb empfohlen, bei Abnahme des Tumoransprechens eine alternative Zytostatika-Kombination zu wählen¹⁹.

Zur Stratifizierung der Chemotherapie werden die HB in drei Risikogruppen eingeteilt²⁰:

1. Standard-risk-HB (SR): PRETEXT I, II oder III → 5-Jahres OS > 90%²¹

2. High-risk-HB (HR): PRETEXT IV, multifokal (F+), Gefäßeinbruch (V+, P+), Invasion extraheptischer Strukturen (E+) → 5-Jahres-OS 70-80%²²
3. Very-high-risk-HB (VHR): PRETEXT I-IV mit Fernmetastasen (M+) und/oder AFP <100ng/ml → 5-Jahres-OS 50-65%^{22, 23}

Chemotherapie

Prinzipiell sprechen die meisten HB auf eine Chemotherapie an. Das wirksamste Zytostatikum ist Cisplatin (CDDP), welches auch in Kombination mit anderen Medikamenten wie Carboplatin, Doxorubicin, Ifosfamid, Etoposid, Vincristin, 5-Fluorouracil und Irinotecan eingesetzt werden kann. Hier zeigen sich Ansprechraten von bis zu 93%⁹. Die Therapieoptimierungsstudie HB99 der GPOH hat gezeigt, dass bei der Behandlung von SR-HB auf eine zusätzliche Gabe von Ifosfamid bei gleichen Ergebnissen verzichtet werden kann¹⁷. Perilongo et al. konnten zeigen, dass bei SR-HB die prä- und postoperative Mono-Therapie mit Cisplatin in gleichen Überlebensraten resultiert wie die Gabe von PLADO (Cisplatin und Doxorubicin), allerdings wurden hier allen Patienten mindestens 6 Blöcke Cisplatin mit einer entsprechend hohen Toxizität (Hörvermögen, tubuläre Nierenschäden) verabreicht²¹. Für HR-HB und VHR-HB zeigen intensivierte Kombinationschemotherapien mit alternierender Gabe von Cisplatin sowie Carboplatin und Doxorubicin die besten Ansprechraten^{22, 24}. Diese Therapien haben sich als gleichwertig erwiesen wie die in der GPOH-Studie HB99 getestete Carboplatin/Etoposid (VP16)-Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation¹⁷. Alternativ bzw. bei therapierefraktären HB oder Rezidiven können die vorwiegend in den USA angewandten Zytostatika 5-Fluorouracil und Vincristin oder Irinotecan eingesetzt werden^{25, 26}.

Folgende Chemotherapie wird derzeit von der GPOH empfohlen:

1. SR-HB:
 - Kombinationstherapie SIOPEL 1²⁷
präoperativ PLADO x 2-3,
postoperativ PLADO x 1
oder
 - Monotherapie SIOPEL 3-SR²¹:
präoperativ CDDP x 4
postoperativ CDDP x 2
2. HR-HB:
 - Kombinationstherapie SIOPEL 3-HR²²:
präoperativ CDDP x 4 alternierend mit Carbo/Doxo x 3
postoperativ Carbo/Doxo x 2 alternierend mit CDDP x 1
3. VHR-HB:
 - Kombinationstherapie (dosisintensiviert) SIOPEL 4²⁴:
präoperativ CDDP/Doxo x 3 (Zyklus A1-A3) + Carbo/Doxo x 1 (ZyklusB)
postoperativ Carbo/Doxo x 1 (Zyklus C)

4. Therapierefraktäre HB/Rezidiv:

- Irinotecan²⁵ zusammen mit VCR
- Kombinationstherapie (COG, Study AHEP-0731)⁹
VCR-Irinotecan + CDDP-5FU-VCR-Doxo

Chirurgische Therapie

Nach der Induktionschemotherapie ist die komplette Resektion des Tumors als auch ggf. der Fernmetastasen für das Überleben der Patienten essenziell. Wenn möglich sollten auch ausgedehnte HB mit einem Sicherheitsabstand von 1cm anatomisch radikal reseziert werden ggf. auch unter Berücksichtigung erweiterter Resektionsverfahren und spezieller Techniken wie z.B. totale Okklusion der zu- und abführenden Gefäße etc.²⁸. Aktuelle Beobachtungen zeigen zwar, dass nach Chemotherapie Resektionsabstände von wenigen Millimetern bzw. mikroskopische Tumorreste im Resektionsrand (R1) keinen wesentlichen Einfluss auf das Überleben haben, dies wurde jedoch noch nicht in entsprechenden Studien validiert⁹. Anatomische Resektionen wie Segmentresektion, oder Lobektomien etc. sind unbedingt atypischen (»wedge«) Resektionen oder Enukleationen vorzuziehen, da letztere mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet sind¹⁶. Auch Fernmetastasen müssen nach Chemotherapie reseziert werden, sofern sie mit bildgebenden Verfahren noch dargestellt werden können oder sich als Rezidive erneut präsentieren². Prinzipiell sollte die Resektion von HB von Chirurgen durchgeführt werden, die entsprechende Expertise mit Lebertumorchirurgie bei Kindern haben, da postoperative Komplikationen zu einer Verzögerung der postoperativen Chemotherapie und einem schlechteren Überleben bei HR-HB führen²⁹.

Lebertransplantation

Risikoreiche HB-Resektionen (z.B. Ex-Situ Resektionen) sind aufgrund der guten Heilungsraten von HB-Patienten nach orthotoper Lebertransplantation (OLT) nicht mehr indiziert. Die verschiedenen internationalen Studiengruppen (COG, SIOPEL, GPOH) haben sich auf gemeinsame Richtlinien für die OLT beim HB geeinigt¹⁵. Demnach sind multifokale HB über alle 4 Sektoren (PRETEXT IV) eine Indikation zur OLT, da die komplette Eradikation aller intrahepatischen Metastasen durch die Chemotherapie unwahrscheinlich ist. Patienten mit initial nicht resektablem HB, d.h. zentraler PRETEXT IV-HB mit Gefäßinvasion, bei denen sich der Tumor durch die Chemotherapie nicht eindeutig zu einem PRETEXT III downstagen lässt, sind ebenfalls Kandidaten für eine primäre OLT³⁰.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist beim Hepatoblastom nicht als wirksam belegt. Sie wird deshalb nicht als Standardtherapie eingesetzt. Lediglich in Einzelfällen mit minimalem, nicht resektablem Tumorrest nach vorangegangener, intensiver Chemotherapie ist ihr postoperativer Einsatz zu diskutieren.

Modifikationen der Therapie

Alternative Therapietechniken können sich ergeben bei Nicht-Ansprechen des primären Tumors auf Chemotherapie (z. B. kleinzellig undifferenzierte Hepatoblastome) oder zusätzlichen Erkrankungen der Patienten, bei denen eine

ausgedehnte Resektion oder OLT nicht in Frage kommt⁹. In solchen Fällen ist ein individuelles Vorgehen erforderlich. Die bisher vielversprechendste Methode ist die HACE (Hepatic Artery Chemo-Embolisation) oder TACE (Transarterial Chemo-Embolisation), bei der Zytostatika zusammen mit Gelatine oder Coils interventionell-radiologisch über die zuführenden Gefäße in den Tumor injiziert werden und zu einer Chemoembolisation und ggf. Volumenreduktion führen. Die Ansprechrate für lokalisierte HBs ist gut, wodurch sie die Resektabilität erhöht oder die Zeit bis zu einer OLT überbrückt werden kann. Allerdings ist die Komplikationsrate der HACE nicht unerheblich bis hin zu letalem Ausgang durch z.B. Embolisation von Lungengefäßen durch Trägersubstanzen³¹.

Andere Therapietechniken wie die Radiofrequenzablation, Laser oder Kryoablation, die in der Behandlung von Lebertumoren bei Erwachsenen eingesetzt werden, finden beim HB wenn überhaupt nur in einer palliativen Situation Anwendung⁹.

Besonderheiten der Begleittherapie

Die Begleittherapie während der Chemotherapie unterliegt keinen vom Hepatoblastom abhängigen Besonderheiten. Sehr junge Säuglinge mit ausgedehnten Hepatoblastomen unterliegen einem erhöhten Risiko eines Leberversagens unter der Chemotherapie. Die Begleittherapie nach Leber-Resektionen richtet sich nach den allgemein gültigen, kinderchirurgischen Regeln.

Zukünftige Entwicklungen

Sowohl die Behandlung als auch die Prognose von Patienten mit HB haben sich in den letzten Jahren entscheidend verbessert insbesondere durch die internationale Zusammenarbeit der einzelnen Studiengruppen (GPOH, SIOPEL, COG, JPLT). Um prognostische Faktoren anhand von vielen Patientendaten besser analysieren zu können, wurde von den vier Studiengruppen das CHIC-Projekt (Childhood Hepatic Tumors International Collaboration) gegründet, welches sich anhand der gemeinsamen Daten aus allen vorangegangenen Studien mit der Analyse von internationalen Risikostratifizierungen für das HB befaßt³². Des Weiteren wird in absehbarer Zeit die erste internationale Studie für die Behandlung des HB und HCC, die PHITT-Studie (Paediatric Hepatic Malignancy International Trial), inauguriert werden. Neben dem Ziel einer Therapieoptimierung sollen in der PHITT-Studie auch die molekulargenetischen Alterationen mit prognostischer Signifikanz¹² prospektiv geprüft werden, um möglicherweise, wie schon bei anderen embryonalen Tumoren, auch beim Hepatoblastom eine Therapiestratifizierung nicht nur nach klinischen, sondern auch nach molekularen Faktoren zu ermöglichen. In neueren Untersuchungen wurden nun auch Substanzen identifiziert, die an definierten Molekülen von proliferations-assoziierten intrazellulären Signalwegen oder an Membranrezeptoren von Hepatoblastomzellen angreifen, das Wachstum dieser Tumorzellen hemmen und sich somit als gezielte Therapie gegen bestimmte Tumore einsetzen lassen (Targeted Therapy)¹¹. Diese Substanzen müssen nun in vivo im Tiermodell und danach klinisch in Phase I und II Studien getestet werden.

6. Verlaufsdagnostik und Nachsorge

Als wichtigste Verlaufsparemeter gelten die Tumormarker AFP und β -HCG im Serum, sofern diese Proteine durch den Primärtumor vermehrt ausgeschüttet wurden. Die Abnahme des Serum-AFP unter neoadjuvanter Chemotherapie korreliert signifikant mit der Prognose der Patienten¹⁸. Bei Rezidivtumoren geht ein erneuter Anstieg des Tumormarkers AFP der Darstellbarkeit des Rezidivtumors mit bildgebenden Verfahren oft um ein bis zwei Monate voraus. Die wichtigsten bildgebenden Verfahren für Verlaufskontrollen und Nachsorge sind die Sonographie der Leber und die Röntgen-Thorax-Aufnahme. Weitere bildgebende Verfahren wie MRT des Abdomens und Thorax CT sind in speziellen Fällen wie z.B. eines erneuten AFP-Anstiegs nötig.

Die Tumornachsorge sollte 6-wöchentlich mit körperlicher Untersuchung, AFP im Serum und 3-monatlich mit Sonographie Abdomen und Röntgen-Thorax p.a., im 2. und 3. Jahr 3-monatlich und ab dem 4. Jahr sechsmonatlich über insgesamt mindestens 5 Jahre erfolgen. Zur Nachkontrolle hinsichtlich möglicher Langzeitfolgen der Chemotherapie sollten einmal pro Jahr die Leberwerte sowie Kreatinin und Phosphat im Serum gemessen, ferner ein EKG und nach Einsatz von Anthrazyklinen ein Echokardiogramm sowie ein Audiogramm zur Messung der Hörfunktion durchgeführt werden (s. auch Leitlinie AWMF 025/003 Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen).

7. Prophylaxe

Eine sinnvolle Prophylaxe ist nicht bekannt.

Literatur

1. Tulla M, Berthold F, Graf N, et al: Incidence, Trends, and Survival of Children With Embryonal Tumors. *Pediatrics* 136:e623–32, 2015
2. Schweinitz von D: Management of liver tumors in childhood. *Semin Pediatr Surg* 15:17–24, 2006
3. Kaatsch P, Grabow D: [The German cohort of long-term survivors of childhood cancer. A population-based cohort in the German Childhood Cancer Registry]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55:843–851, 2012
4. Ikeda H, Nakamura Y: Trends in incidence of childhood malignant solid tumors in Japan: Estimation based on hospital-based registration. *J Pediatr Surg* 50:1506–1512, 2015
5. Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, et al: Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr* 26:19–28, 2014
6. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al: Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol* 20:2789–2797, 2002