Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

MISE AU POINT

Schéma d'administration des glucocorticoïdes et risque d'ostéonécrose chez les enfants traités pour leucémie lymphoblastique aiguë – où en sommes-nous ?[☆]

Mode of administration of glucocorticoids and osteonecrosis in children treated for acute lymphoblastic leukemia: An update

C. Geurten^{a,*}, C. Piette^b, C. Hoyoux^b

^a Département de pédiatrie, centre hospitalier régional Sambre et Meuse, 185, avenue Albert-1er, 5000 Namur, Belgique

^b Département universitaire de pédiatrie, division d'hémo-oncologie pédiatrique, centre hospitalier régional de la Citadelle, boulevard du XII^e de Liège, 4000 Liège, Belgique

Reçu le 2 juin 2016 ; accepté le 29 juin 2016
Disponible sur Internet le 1^{er} août 2016

MOTS CLÉS

Leucémie lymphoblastique aiguë ;
Ostéonécrose ;
Glucocorticoïdes ;
Split
dexaméthasone ;
Réintensification

Résumé En tant que tumeur pédiatrique la plus fréquente, de surcroît grevée d'un excellent pronostic global, la leucémie lymphoblastique aiguë (LAL) représente la plus grande pourvoyeuse de survivants exposés à la toxicité des traitements chimiothérapeutiques. L'ostéonécrose est une complication bien décrite du traitement de la leucémie touchant jusqu'à un enfant sur dix, avec un tropisme particulier pour les adolescents atteints de leucémie à haut risque. Cette complication est liée à l'emploi des corticoïdes, dont la toxicité osseuse est potentialisée par l'emploi d'autres molécules, telles l'asparaginase et le méthotrexate. L'incidence de cette complication est plus élevée chez les patients recevant la dexaméthasone à titre de corticoïde principal. De récents protocoles thérapeutiques ont adopté, dans le but de réduire l'incidence de l'ostéonécrose, l'usage du schéma thérapeutique baptisé « split dexaméthasone », une initiative du Children's Oncology Group (COG) consistant à marquer une pause de quelques jours dans l'administration de la dexaméthasone lors de la phase de réintensification. À ce jour, seuls un modèle animal et deux essais randomisés contrôlés du COG ont évalué

[☆] La présente synthèse de la littérature a fait l'objet d'une présentation orale au Children Leukemia Group Meeting 2015, qui s'est tenu le 22 octobre 2015 à Liège, en Belgique.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : c.geurten@gmail.com (C. Geurten).

l'intérêt de cette pratique. Ces derniers mettent en évidence un bénéfice de la méthode, avec une réduction de l'incidence d'ostéonécrose à 5 ans de l'ordre de 50 % pour le CCG 1961 et de 33 % chez les patients entre 10 et 12 ans pour le AALL0232, sans modification de la survie sans événement à 5 ans (EFS-5), qui reste de l'ordre de 75 % chez ces patients à haut risque. En conclusion, la prévention de l'apparition des lésions d'ostéonécrose via des amendements thérapeutiques, tel le « split dexaméthasone » est non seulement réalisable et efficace, mais semble également sans danger sur le plan pronostic.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Acute lymphoblastic leukemia;
Osteonecrosis;
Glucocorticoids;
Split dexamethasone;
Reintensification

Summary Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent childhood malignancy, which makes it the biggest provider of long-term treatment-induced sequelae among childhood cancer survivors. Avascular necrosis of the bone is a complication of corticotherapy occurring in about 1 to 10 % of patients and affecting mainly teenagers with high-risk leukemia treated with dexamethasone-based protocols. Strategies to reduce the incidence of this functionally-threatening complication include interruption of administration of dexamethasone during reintensification, a modality called "split dexamethasone". This model was first suggested by the Children Oncology Group (COG) in its CCG 1961 trial. The following review aimed at analyzing available and trustworthy data studying efficacy and safety of this mode of administration, that has been adopted by several current ALL therapeutic protocols. Only two randomized controlled trials from the COG (CCG 1961 and AALL0232) and one animal-model laboratory study by Yang et al. have been led to specifically address this matter. On the whole, those studies tend to show the benefits of "split dexamethasone", as it has been proven to reduce incidence of osteonecrosis in children with high-risk leukemia by 50 % in CCG 1961 and 33 % in children aged between 10 et 12 in AALL0232, without affecting event-free survival. Furthermore, AALL0232 also studied osteonecrosis incidence in children treated with prednisolone versus dexamethasone in induction. Results revealed a significantly lower incidence of osteonecrosis in the prednisolone arm. Data collected in mice in a laboratory setting have highlighted the fact that concomitant administration of asparaginase and glucocorticoid in induction hastens the development of osteonecrosis. In conclusion, "split dexamethasone" has proven to be a valuable, simple and safe way of preventing occurrence of avascular necrosis. But limited data are available, and more studies, arising from other groups than the COG, have to be led. Then, other strategies aiming at reducing incidence of this complication, such as high-dose prednisolone-based protocols or modification of modalities of asparaginase administration, must still be explored.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La leucémie lymphoblastique aiguë (LAL) touche entre 400 et 500 enfants annuellement en France, ce qui en fait le cancer pédiatrique le plus répandu [1]. Les progrès effectués au cours des dernières années, du fait des amendements successifs des protocoles thérapeutiques expérimentaux, ont permis de voir le taux de survie sans événement à 5 ans des patients atteints de LAL dépasser les 80 % [2]. Néanmoins, ces progrès sont principalement le fait d'une majoration des doses de certains agents chimiothérapeutiques, malheureusement sanctionnée d'une plus grande toxicité. C'est donc vers la toxicité aiguë et les complications à long terme des traitements que s'est progressivement tourné l'intérêt des cliniciens, avec pour objectif final d'adapter les protocoles à l'agressivité de la maladie initiale, afin de réduire l'incidence des complications sans diminuer l'efficacité

thérapeutique, et donc sans porter préjudice au pronostic de la maladie.

Les complications à long terme déplorées chez les patients ayant survécu à une leucémie sont multisystémiques. Parmi celles-ci, les séquelles osseuses nécessitant une arthroplastie concernent 1,61 % des survivants de cancers [3]. La toxicité osseuse des agents chimiothérapeutiques se décline essentiellement sous quatre formes : ostéopénie, ostéonécrose, épiphysiolyse et altération de la croissance [4].

Parmi celles-ci, l'ostéonécrose occupe une place particulière, d'une part, du fait de sa fréquence, et d'autre part, en raison de l'atteinte fonctionnelle dont elle est source. Elle se définit comme la survenue de lésions de nécrose au sein de l'os et de la moelle osseuse, des suites, dans ce contexte particulier, de l'administration prolongée de hautes doses de corticoïdes.

Le mécanisme physiopathologique à la source de ce phénomène a récemment été élucidé : il consiste en une hypertrophie des adipocytes intramédullaires induite par les corticoïdes, entraînant une augmentation de la pression intramédullaire. Ceci compromet la vascularisation osseuse et favorise l'ischémie, elle-même source des lésions de nécrose. D'autre part, les corticostéroïdes inhibent le renouvellement des ostéocytes, contribuant de surcroît à la genèse de ces lésions. On note également le concours d'une toxicité directe des glucocorticoïdes sur l'endothélium vasculaire, favorisant également par ce biais l'ischémie médullaire [5].

Par ailleurs, le rôle de l'asparaginase dans la genèse de l'ostéonécrose a récemment été souligné dans une étude menée par Yang et al. [6]. Cette molécule, souvent administrée concomitamment aux corticoïdes lors de la phase d'induction, exacerbe l'effet de ces derniers via l'induction d'une hypoalbuminémie, qui augmente la fraction libre des corticoïdes, et donc leur activité. Par ailleurs, le déficit en anti-thrombine III induit par l'asparaginase donne lieu à une hypercoagulabilité qui favorise également les lésions d'ischémie intramédullaire.

Un troisième agent, le méthotrexate, a lui aussi été mis en cause dans le développement des lésions d'ostéonécrose. La toxicité osseuse du méthotrexate, bien décrite, fait intervenir une susceptibilité aux agents anti-folates, conférée par différents polymorphismes génétiques impliqués dans le métabolisme du folate [7].

D'un point de vue épidémiologique, l'ostéonécrose concerne près d'un enfant sur dix traité pour LAL [8], avec un tropisme pour les patients âgés de plus de 10 ans au début du traitement. Ceci s'explique par une plus grande susceptibilité à la toxicité des corticoïdes des os en fin de croissance, soumis à diverses influences hormonales. Une régression des capacités de clairance des taux sériques de dexaméthasone avec l'âge explique également le risque plus élevé de développer des lésions d'ostéonécrose chez ces patients plus âgés [9].

L'intérêt de mettre en place des stratégies préventives afin de réduire l'incidence de l'ostéonécrose tient dans le fait que, d'une part, aucune thérapeutique (telle la supplémentation vitamino-calcique ou les biphosphonates, notamment) n'a réellement été étudiée afin de démontrer un éventuel intérêt préventif à l'heure actuelle et que, d'autre part, cette complication est particulièrement débilatante et porte atteinte au pronostic fonctionnel de l'enfant guéri. En effet, au-delà de la douleur induite par ces lésions, le risque d'effondrement articulaire est non négligeable. La prise en charge de l'ostéonécrose requiert une mise au repos des articulations « portantes », ce qui alourdit le fardeau social et physique de la maladie initiale, le non-usage favorisant l'amyotrophie musculaire déjà induite par la corticothérapie. Par ailleurs, les lésions d'ostéonécrose déforment considérablement l'articulation en cause, rendant cette dernière redevable d'une arthroplastie à un âge précoce, avec les conséquences fonctionnelles que cela peut entraîner.

Synthèse

Importance du type de corticostéroïdes

Différentes études randomisant le type de corticoïdes, telles que l'essai clinique DFCL 00-01, ont constaté que l'incidence

de l'ostéonécrose était plus élevée chez les patients de plus de 10 ans qui recevaient un traitement par dexaméthasone, en comparaison avec les enfants appartenant au même groupe d'âge qui recevaient de la prednisolone [10].

Cette donnée est d'autant plus intéressante à prendre en compte que l'intérêt de l'utilisation de la dexaméthasone, n'a, en termes de survie, pas été formellement démontré, à l'exception d'un bénéfice patent dans des sous-groupes définis tels les patients porteurs de leucémie T répondant bien à l'administration de prednisolone lors de la pré-phase [11], ou chez les patients porteurs de la translocation t(12;21)/ETV6-RUNX1 [12]. Des études pharmacodynamiques de sensibilité à la dexaméthasone devraient permettre de déterminer les patients les plus à même de tirer un bénéfice d'une majoration des doses de dexaméthasone [13]. Cette molécule, possédant une activité pharmacologique 6,67 fois plus puissante que la prednisolone, est employée du fait de sa plus grande pénétrabilité au niveau du système nerveux central, et son usage, bien que sanctionné d'une plus grande toxicité aiguë, en termes d'infections, d'épisodes psychotiques, et de douleurs musculaires, a de ce fait été universellement admis dans le traitement des leucémies à haut risque. Toutefois, un avantage patent en termes de survie avec la dexaméthasone par rapport à la prednisolone n'a été retrouvé que lorsque ces deux molécules sont comparées à un ratio de dose prednisolone/dexaméthasone inférieur ou égal à 6,67. Ainsi, l'étude CCG 1922 qui comparait en termes d'*event-free survival* à 5 ans la prednisolone à 40 mg/m² à la dexaméthasone à 6 mg/m², toutes deux administrées pour une durée de 28 jours lors de l'induction, la consolidation et la maintenance, a mis en évidence un avantage significatif de la dexaméthasone à ce niveau (85 % vs 77 %, $p=0,002$) [14]. Ce bénéfice de la dexaméthasone n'a toutefois pas été retrouvé dans l'EORTC 58951, qui comparait la prednisolone administrée à la dose de 60 mg/m² pendant 21 jours à la dexaméthasone, administrée à raison de 6 mg/m² pour la même durée (82,1 % vs 82,4 %, $p>0,5$) [15].

D'après ces données, l'usage exclusif de la prednisolone à haute dose serait bénéfique, non seulement en termes d'efficacité, mais également en termes de sécurité thérapeutique. Cette hypothèse nécessiterait évidemment confirmation via la mise en place d'essais randomisés contrôlés à large échelle.

Importance du mode d'administration des corticostéroïdes

La majorité des cas d'ostéonécrose étant diagnostiqués en cours de traitement, la question se pose, lors de la survenue de cette complication, de l'amendement du schéma thérapeutique, avec une éventuelle interruption du traitement par glucocorticoïdes, ou en tout cas une réduction des doses de ces molécules, afin de ne pas favoriser la progression des lésions déjà établies.

L'équipe du Children Oncology Group, sous la direction de L. Mattano, a proposé en 2012 un mode d'action préventif visant à réduire l'incidence de l'ostéonécrose [16].

L'équipe avait été interpellée par le taux d'ostéonécrose, particulièrement élevé, observé chez les adolescents ayant reçu, dans le cadre du protocole thérapeutique CCG 1882,

Figure 1. Randomisation pour le mode d'administration des corticostéroïdes selon le CCG 1691. Les patients du CCG 1961 recevaient une phase de réintensification, standard ou intensifiée, puis se voyaient randomisés en deux groupes : ceux appelés à recevoir une phase de maintenance intermédiaire suivie d'une phase d'intensification, et ceux appelés à recevoir deux phases de chacun de ces régimes. Les patients recevant une phase de maintenance intermédiaire et une phase d'intensification se voyaient administrer 21 jours de dexaméthasone à la dose de 10 mg/m² quotidiennement (mode continu), tandis que les patients randomisés vers le bras des deux phases d'intensification recevaient la dexaméthasone à la dose de 10 mg/m² de J0 à J7 puis de J14 à J21 (mode discontinu). Doses cumulatives calculées d'après le détail du protocole thérapeutique CCG 1961 disponible sur le site <http://www.ped-onc.org>.

deux blocs de 21 jours de dexaméthasone en ré-induction par comparaison aux patients traités par un seul de ces blocs [17].

Ils ont donc proposé de modifier le schéma d'administration de la dexaméthasone chez les patients à haut risque nécessitant une administration prolongée de corticostéroïdes dans le cadre de protocoles plus intensifs. Leur idée consistait à administrer cette dernière sur un mode discontinu, c'est-à-dire en marquant une ou plusieurs interruptions dans l'administration du traitement.

Pratiquement, les patients du CCG 1961 recevaient une phase de réintensification, standard ou intensifiée selon les modalités décrites pour le CCG 1882, puis se voyaient randomisés en deux groupes : ceux appelés à recevoir une phase de maintenance intermédiaire suivie d'une phase d'intensification, et ceux appelés à recevoir deux phases de chacun de ces régimes. Les patients recevant une phase de maintenance intermédiaire et une phase d'intensification se voyaient administrer 21 jours de dexaméthasone à la dose de 10 mg/m² quotidiennement (mode continu), tandis que les patients randomisés vers le bras des deux phases d'intensification recevaient la dexaméthasone sur un mode discontinu (baptisé « split dexaméthasone », à savoir par

pulses de 7 jours de traitement suivi de 7 jours de pause (Fig. 1).

Cette initiative a été couronnée de succès dans la mesure où l'incidence de l'ostéonécrose était trois fois moindre dans le groupe traité par dexaméthasone discontinu (21,4 % vs 6,9 %, OR=0,32), et ce sans qu'il ne soit observé de différence en termes de pronostic (EFS 76 % vs 76,8 %, OR=1,0, $p=0,94$), malgré la dose cumulative, sensiblement plus élevée dans le bras traité par administration discontinu de dexaméthasone (4 semaines contre 3 semaines). Les doses cumulatives totales de corticostéroïdes reçues par bras de traitement, pour l'entièreté du traitement, sont reprises sur la Fig. 1 [18].

Une autre découverte intéressante effectuée dans le cadre de cet essai fut la mise en évidence d'un avantage pronostique chez les patients souffrant d'ostéonécrose (EFS 83,8 % vs 62,8 %, OR=0,32, $p<0,0001$) et ce en dépit d'une interruption complète du traitement par corticoïdes lors de la phase de maintenance pour ces patients. Les auteurs avaient avancé, pour expliquer ce bénéfice, l'hypothèse d'une plus grande sensibilité à l'action de la dexaméthasone, tant en termes thérapeutique que toxique, chez ces patients. Rappelons toutefois que, bien que

plusieurs équipes se soient consacrées à la recherche de polymorphogénétismes prédisposant à la genèse des lésions d'ostéonécrose dans le contexte d'hémopathie maligne, aucune n'a pu formellement démontrer l'existence de tels facteurs génétiques [19,20]. Soulignons également que cet avantage en termes de survie trouvé chez les patients atteints d'ostéonécrose, n'a été objectivé par aucune autre équipe et reste donc tout à fait putatif.

Sur base de la découverte effectuée par le COG, selon laquelle l'administration discontinue de glucocorticoïdes dans le traitement des LAL réduirait le développement de lésions d'ostéonécrose en conservant l'efficacité thérapeutique d'une administration continue, Yang et son équipe ont conçu en 2009 un modèle animal visant à étudier, en laboratoire, les propriétés pharmacocinétiques d'un tel schéma d'administration [21].

Ils ont ainsi pu démontrer que l'incidence de l'ostéonécrose chez des souris saines était 5 fois plus élevée lorsque la dexaméthasone était administrée en continu, à la dose de 4 mg/m² pour la première semaine, et puis de 2 mg/m² les 11 semaines suivantes, par rapport à son administration à la dose de 4 mg/m² quotidiennement pendant une semaine, et ensuite uniquement les 3,5 derniers jours de chacune des 11 semaines suivantes. L'étude pharmacocinétique montrait quant à elle que les taux plasmatiques de dexaméthasone étaient plus élevés chez les souris recevant de la dexaméthasone de manière discontinue, avec toutefois des taux de cortisol endogène plus élevés, suggérant une moindre inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui pourrait expliquer la toxicité moins importante de ce schéma.

Yang a également démontré, en condition de laboratoire, que l'administration d'asparaginase concomitamment à la dexaméthasone, selon les modalités d'induction en place dans plusieurs protocoles, induit un développement plus précoce de lésions d'ostéonécrose, avec une incidence de cette complication après 6 semaines de ce régime identique à celle obtenue après 12 semaines d'administration de dexaméthasone seule en continu.

Les limites du modèle animal sont évidentes, d'autant que le nombre de sujets testés est trop faible pour que les données obtenues atteignent une puissance statistique satisfaisante. Et pourtant ces données fournissent une ébauche de base rationnelle à l'usage du « split dexaméthasone » en tant que moyen efficace et sûr de prévenir l'apparition de l'ostéonécrose. Elles suggèrent également, que si, chez l'humain, l'usage du « split dexaméthasone » a uniquement été testé lors de la phase de réintensification, ses bénéfices pourraient être absolus, et donc indépendants de la phase d'administration. Des études cliniques doivent évidemment être mises place pour valider ce qui ne reste ici qu'un postulat.

Si d'autres groupes que le COG, tel le MRC-ALL 2003, ont adopté, suite aux résultats du COG-1961, le « split dexaméthasone », le seul autre essai randomisé contrôlé en faveur de son application est également une initiative du COG [22] : le AALL0232 randomisait les patients atteints de leucémie à haut risque et comparait, entre autres, l'emploi de la prednisolone à 60 mg/m² pendant 28 jours à l'usage de la dexaméthasone à 10 mg/m² pendant 14 jours lors de l'induction. Les analyses montrent que les enfants de plus de 10 ans traités par prednisolone lors de l'induction ont

développé des lésions d'ostéonécrose dans 15,1 % des cas, contre 24,3 % chez les enfants ayant reçu de la dexaméthasone (OR = 1,8, $p = 0,0007$). Dans ce sous-groupe, on n'observe pas d'avantage en termes de survie sans événement à 5 ans de la dexaméthasone (74,7 % pour la dexaméthasone contre 76,5 % pour la prednisolone) ($p = 0,8$) [23]. À l'inverse, chez les patients de moins de 10 ans, l'incidence d'ostéonécrose était plus élevée dans le groupe ayant reçu la prednisolone comme corticoïde d'induction (5,6 % contre 1,5 % [$p = 0,04$] en combinaison avec le méthotrexate capizzi, qui consiste en une administration à des doses progressivement croissantes de méthotrexate, séparées par des intervalles de 10 jours, lors de la phase de maintenance), ce qui suggère un mécanisme pathophysiologique à la source de la genèse des lésions d'ostéonécrose tout à fait différent chez les jeunes patients. Les récents travaux de Reiling ont d'ailleurs permis d'isoler des polymorphogénétismes conférant une plus grande susceptibilité au développement d'ostéonécrose dans ce groupe d'âge, à savoir des variants géniques localisés à proximité de *BMP7*, un gène codant pour une protéine impliquée dans la différenciation des cellules mésenchymateuses et pourvue d'une certaine toxicité pour les cellules musculaires lisses de l'endothélium, confirmant l'hypothèse d'une origine mixte, à la fois osseuse et vasculaire, à la pathologie qu'est l'ostéonécrose. Des variants du gène *PROX1-AS1* ont également été associés à un risque plus élevé d'ostéonécrose chez les patients plus jeunes. La protéine codée par ce gène est connue pour interférer avec les concentrations plasmatiques et médullaires en lipides, ce qui constitue un facteur de risque bien décrit pour le développement de lésions d'ostéonécrose [24].

Par ailleurs, le protocole prévoyait également d'administrer aux patients de plus de 13 ans, tranche d'âge à risque pour le développement d'ostéonécrose, la dexaméthasone sur un mode discontinu lors de l'intensification, tandis que les plus jeunes recevaient la dexaméthasone en continu. Le protocole dut être amendé en cours d'étude en raison de l'incidence élevée d'ostéonécrose chez les patients traités par administration continue de dexaméthasone. Par la suite, tous les enfants ont donc reçu le schéma thérapeutique basé sur le « split dexaméthasone ». Les données obtenues chez les enfants entre 10 et 12 ans avant et après cet amendement, révèlent une incidence d'ostéonécrose à 28,9 % pour le traitement continu par dexaméthasone, contre 10,3 % pour la « split dexaméthasone » (OR = 3,1, $p < 0,0001$).

Conclusion

L'incidence de l'ostéonécrose demeure comprise entre 3 et 10 % des patients traités pour LAL. Compte tenu de l'impact de cette complication sur la qualité de vie des patients, des moyens efficaces de diagnostic et prise en charge précoces doivent être mis en place. Mais, plus encore, des moyens préventifs, visant à réduire l'incidence de cette complication, sont indispensables.

Ainsi, les données actuelles de la littérature s'accordent en faveur d'une plus grande sécurité de l'administration discontinue de dexaméthasone. Néanmoins, seul a été étudié son usage lors de la phase de réintensification chez les

enfants de plus de 10 ans et un unique groupe scientifique s'est, à l'heure actuelle, réellement penché sur ce mode d'administration. Les résultats obtenus doivent donc être confirmés par d'autres équipes.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Lacour B, Guyot-Goubin A, Désandes E, Clavel J. Cancers de l'enfant et de l'adolescent : de quoi parlons-nous ? *Oncologie* 2011;13:125–35.
- [2] Trigg MA, Sather HN, Reaman GH, Tubergen DG, Steinherz PG, Gaynon PS, et al. Ten-year survival of children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1142.
- [3] Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572–82.
- [4] Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 2007;119:554–68.
- [5] te Winkel ML, Pieters R, Wind EJ, Bessems JHJM, van den Heuvel-Eibrink MM. Management and treatment of osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2014;99:430–6.
- [6] Yang L, Panetta JC, Vai X, Yang W, Pei D, Cheng C, et al. Asparaginase may influence dexamethasone pharmacokinetics in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:1932–9.
- [7] Yang L, Hu X, Xu L. Impact of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms on methotrexate-induced toxicities in acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2012;33:1445–54.
- [8] te Winkel ML, Pieters R, Hop WCJ, et al. Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:4143–50.
- [9] Kawedia DK, Kaste SC, Pei D, Panetta JC, Xiangjun C, Cheng C. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;117:2340–7.
- [10] Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, O'Brien J, Dahlberg SE, Asselin BL, et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study—Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol* 2013;31:1202–10.
- [11] Möricke A, Zimmermann M, Grazia Valsecchi M, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al. Dexamethasone vs. prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* 2016;127:2101–12.
- [12] Piette C, Suci S, Clappier E, Bertrand Y, Plat G, Chantrain C, et al. t(12;21)/ETV6-RUNX1 confers a specific pattern of in vivo sensitivity to treatments in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL): results of the randomized trials 58881 and 58951 of the EORTC children leukemia group. Oral communication. 2015.
- [13] Jackson RK, Irving JAE, Veal GJ. Personalization of dexamethasone therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2016;173:13–24.
- [14] Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2010;11:1096–106.
- [15] McNeer JL, Nachman JB. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukemia: no easy answers. *Br J Haematol* 2010;149:638–52.
- [16] Mattano LA, Devidas M, Nachman JB, Sather HN, Hunger SP, Steinherz PG, et al. Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: results from the CCG-1961 randomised cohort trial. *Lancet Oncol* 2012;13:906–15.
- [17] Mattano LA, Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3262–72.
- [18] Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, Delaat C, Ettinger LJ. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008;111:2548–55.
- [19] Bond J, Adams S, Richards S, Vora A, Mitchell C, Goulden N. Polymorphism in the PAI-1 (SERPINE1) gene and the risk of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118:2632–3.
- [20] Reiling MV, Yang W, Das S, Cook EH, Rosner GH, Neel M, et al. Pharmacogenetic risk factors for osteonecrosis of the hip among children with leukemia. *J Clin Oncol* 2004;22:3930–6.
- [21] Yang L, Boyd K, Kaste SC, Kamden Kamden L, Rahija RJ, Reiling MV. A mouse model for glucocorticoid-induced osteonecrosis: effect of a steroid holiday. *J Orthop Res* 2009;27:169–75.
- [22] Mattano LA, Devidas M, Winick N, Raetz E, Hunger SP, Carroll WL, et al. Effects of dexamethasone vs prednisolone and high-dose methotrexate vs capizzi methotrexate/asparaginase on osteonecrosis incidence in children and young adults with high risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group Study AALL0232. *Blood* 2012;120 [54th ASH Annual Meeting Abstract].
- [23] Winick NJ, Salzer WL, Devidas M, Nachman JB, Raetz EA, Loh ML, et al. Dexamethasone (DEX) versus prednisone (PRED) during induction for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL): a report from the Children's Oncology Group Study AALL0232. *J Clin Oncol* 2011;29 [Abstract 9504].
- [24] Karol SE, Mattano LA, Yang W, Maloney KW, Smith C, Liu C, et al. Genetic risk factors for the development of osteonecrosis in children under age 10 treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2016;127:558–64.