

# L'histoire du modèle pronostic IGCCCG

Andrew Kramar

Unité de Méthodologie et Biostatistique  
Centre Oscar Lambret, Lille

28 mai 2010

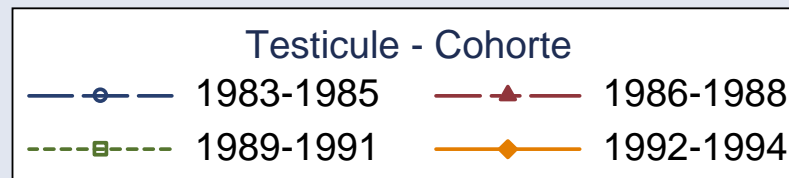
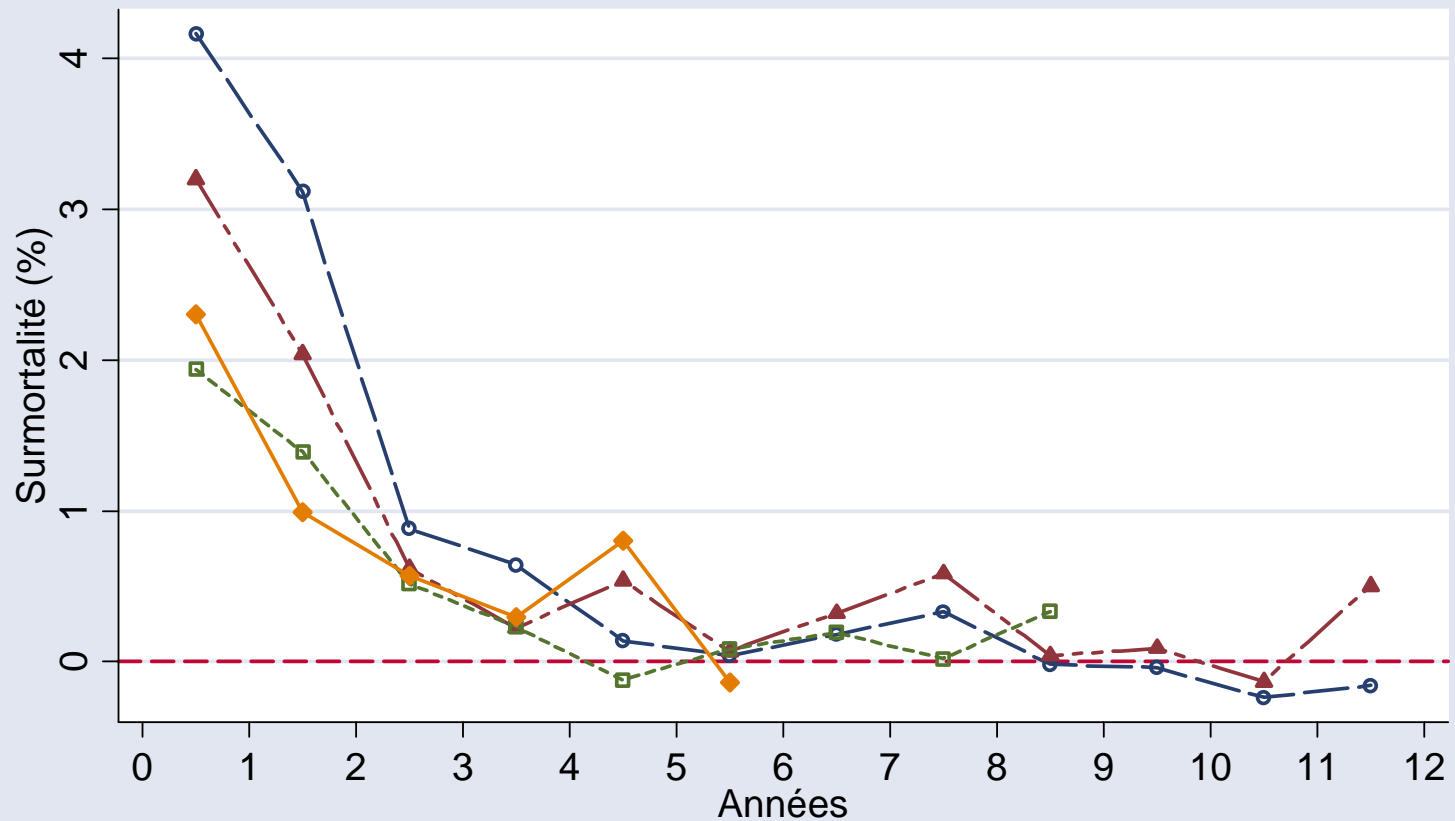
# IGCCCG

- ◆ International
- ◆ Germ
- ◆ Cell
- ◆ Consensus
- ◆ Classification
- ◆ Group

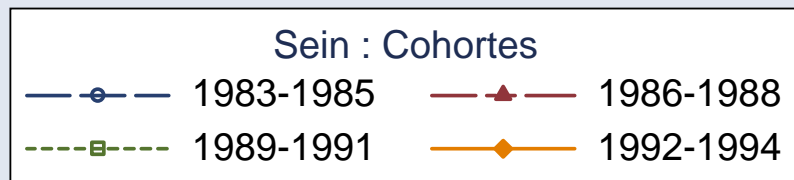
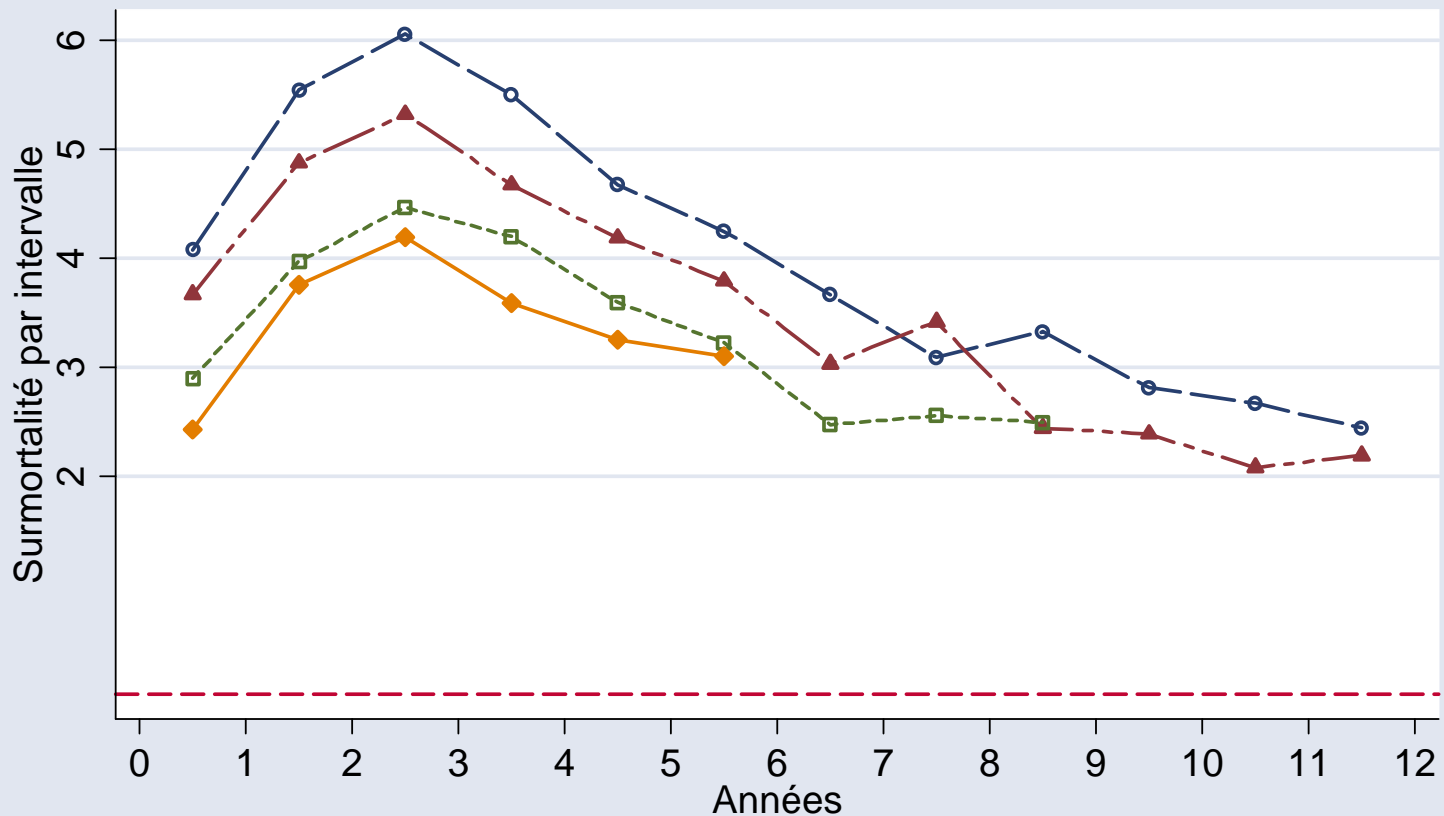
# Cancers du testicule: épidémiologie

- ◆ Tumeur rare – 1% des cancers
- ◆ En France
  - 1500 nouveaux cas estimés en 2000
  - Taux incidence = 4,8/100.000
    - ◆ Entre 1978 et 2000
      - augmentation de 2,4% par an
  - Taux de mortalité = 0,25/100.000
  - Survie brute 93% à 5 ans
  - Survie relative 95% à 5 ans


# Surmortalité 1983-1994



# Surmortalité 1983-1994



# Cancer du testicule

- ◆ Maladie cancéreuse extrêmement important
  - Plus fréquent chez  jeunes 20-35 ans
    - ◆ Un potentiel de réduire la vie productive
  - Marqueurs sériques AFP et hCG permettent aux cliniciens d'orienter les traitements
  - Un modèle pour les traitements multidisciplinaires
    - ◆ Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie
  - Un terrain de test pour des médicaments expérimentaux actifs (cisplatine, etoposide, ifosfamide)
    - ◆ tous approuvé par le FDA principalement sur les résultats observés pour le cancer du testicule
- ◆ Le but de la chimiothérapie n'est jamais palliatif ni la prolongation de la survie, mais la guérison.

# Traitements

- ◆ Stratégies de la chimiothérapie
  - Utiliser les drogues qui ont montré une activité seul
  - Utiliser les drogues ayant des profils de toxicité différents
  - Les agents cytotoxiques doivent avoir un mécanisme d'action unique et séparé
  - Développer des stratégies combinatoires qui montrent des effets synergiques plutôt que seulement additif

# Facteurs pronostiques

- ◆ <1997, plusieurs modèles pronostiques pour prédire la probabilité de guérison
  - Variables en entrée
    - ◆ Cliniques (gonadiques, sites métastatiques)
    - ◆ Histologiques (séminomes, composantes)
    - ◆ Biologiques (LDH, AFP, hCG)
  - Variables en sortie
    - ◆ Réponse à la chimiothérapie +/- chirurgie
    - ◆ Survie sans rechute, Survie globale
  - Deux ou trois Groupes de risque



# Premières analyses univariées

## ◆ SWOG

- Samuels, Cancer Treatment Rev 1976
- Samson, Europ J Cancer 1980

## ◆ MSKCC

- Bosl, Am J Med 1983

## ◆ SWOG

- Samson, Cancer 1984

# Premières analyses multivariées

- ◆ MSKCC: Bosl, Cancer Research 1983
  - Log(AFP), Log(LDH), nb sites métas
- ◆ MRC: Lancet 1985
  - AFP > 1000, hCG > 1000, foie, os, cerveau, > 20 métas poumon, masse médiastinale > 5cm
- ◆ Indiana University: Birch, JCO 1986
  - Marqueurs élevés, AFP, hCG, foie, os, cerveau, poumon
- ◆ EORTC: Stoter, Cancer Research 1987
  - Eléments trophoblastiques, AFP > 1000, poumon
- ◆ National Cancer Institute
  - Ozols, JCO 1988
- ◆ IGR: Droz, Cancer 1988
  - AFP, hCG

# Memorial Sloan Kettering - 1983

- ◆ Deux groupes de Risque (n=171)
  - Régression logistique
    - ◆  $H = 8.514 - 0.857 * \text{Ln}(\text{LDH} + 1) - 0.23 * \text{Ln}(\text{hCG} + 1) - 1.111 * \text{TOTMET}$
  - TOTMET = nombre de sites métastatiques:
    - ◆ poumon, ganglions lombo-aortiques, médiastin, ganglions sus-claviculaires, foie, os, cerveau

# Medical Research Council - 1985

- ◆ Trois groupes de risque (n=458)
  - Bon pronostic (OS = 91%)
    - ◆ Petit volume et marqueurs peu élevés
  - Pronostic intermédiaire (OS = 72%)
    - ◆ Petit ou Grand volume et marqueurs très élevés
    - ◆ Très grand volume et marqueurs peu élevés
  - Mauvais pronostic (OS = 47%)
    - ◆ Très grand volume et marqueurs très élevés

# Université d'Indiana - 1986

- ◆ Trois groupes de risque (n=137)
  - Maladie minime: Prob(RC)=99%
    - ◆ Ganglions: Sus-claviculaires, Lombo-aortiques
    - ◆ Métastases: pulmonaires minimales
    - ◆ Marqueurs seuls: AFP > 500 et/ou hCG > 1000
  - Maladie Modérée : Prob(RC)=90%
    - ◆ Masse abdominale palpable seulement
    - ◆ Métastases: pulmonaires modérées
  - Maladie avancée : Prob(RC)=58%
    - ◆ Métastases
      - pulmonaires avancées, hépatiques, osseuses

# EORTC - 1987

- ◆ Quatre groupes de risque (n=163)
  - Régression logistique
    - ◆  $H = 1.9381 - 2.1327 * \text{Troph} - 2.2723 * (\text{AFP} \geq 1000) + 4.878 * (\text{Lung} = \text{Oui}) - 2.3212 * \text{SIXNB}$
  - SIXNB
    - ◆ 0: pas de métastases (M+)
    - ◆ 1: 1-3 M+ et taille  $\leq 30\text{mm}$
    - ◆ 2: 4-19 M+ et taille  $\leq 30\text{mm}$  ou 1-3 M+ et taille  $\geq 30\text{mm}$
    - ◆ 3:  $\geq 20$  M+ ou 4-19 M+ et taille  $> 30$  mm
  - Prob (RC) = 100%, 89%, 41%, 18%

# NCI - 1988

- ◆ Deux groupes de risque (n=52)
  - Mauvais pronostic
    - ◆ Maladie abdominale avancée
    - ◆ Métastases
      - Cérébrales, Pulmonaires, Hépatiques, Osseuses
    - ◆ Ganglions
      - Sus-claviculaires, Médiastinaux, Lombo-aortiques
    - ◆ Marqueurs
      - AFP > 2000 ng/ml
      - hCG > 10.000 mUI/ml

# Institut Gustave Roussy - 1988

- ◆ Première discussion ECCO 1983
- ◆ Poster ASCO 1986
- ◆ Publication Cancer 1988
- ◆ Réévaluation Copenhague 1992
- ◆ Publication Europ Urol 1993



# Institut Gustave Roussy - 1988

## ◆ Deux groupes de risque (n=84)

– Régression logistique

$$◆ H = 1.90 - 0.033 * AFP^{1/2} - 0.021 * hCG^{1/2} + 0.033 * hCG / 1.000$$

### *Prognostic Factors in Advanced Nonseminomatous Testicular Cancer*

#### *A Multivariate Logistic Regression Analysis*

JEAN P. DROZ, MD,\* ANDREW KRAMAR, MSc,† MARWANE GHOSN, MD,\* GILLES PIOT, MD,\* ANNIE REY, AS,†  
CHRISTINE THEODORE, MD,\* PIERRE WIBAULT, MD,‡ BERNARD H. COURT, MD,§ JEAN L. PERRIN, MD,§  
JEAN P. TRAVAGLI, MD,§ DOMINIQUE BELLET, MD,|| J. M. CAILLAUD, MD,¶  
JOSÉ L. PICO, MD,\* AND MARCEL HAYAT, MD\*

*Cancer* 62:564–568, 1988.

*Eur Urol* 1993;23:188–195

Mise à jour: 1993

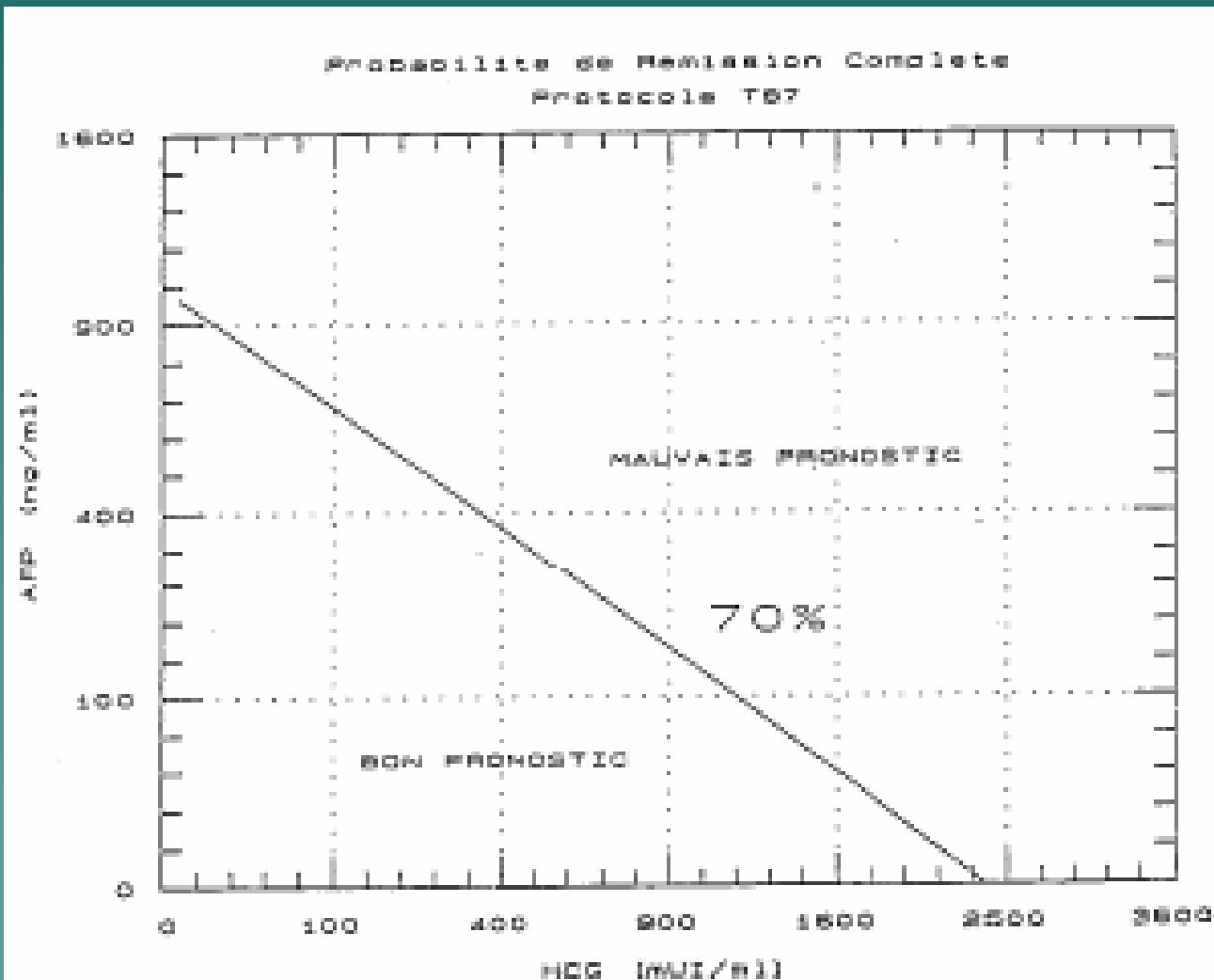
*A. Kramar  
J.P. Droz  
A. Rey  
J. Bouzy  
I. Philippot  
S. Culine*

Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

## **Prognostic Factors in Non-Seminomatous Germ Cell Tumours of the Testis**

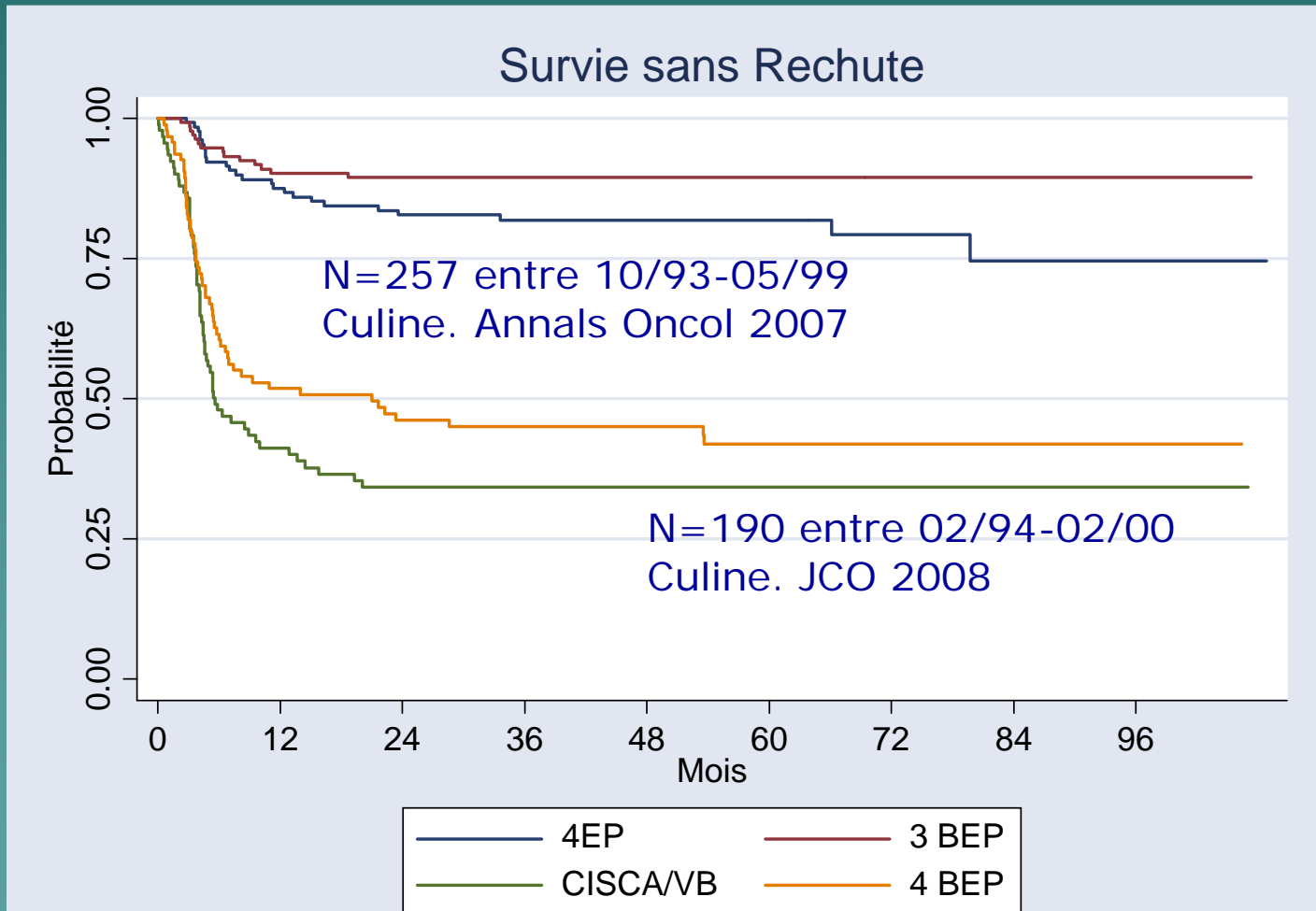
**Experience at the Institut Gustave-Roussy**

# Premier « nomogramme »



# Institut Gustave Roussy

## ◆ Deux essais thérapeutiques (1993)



# Plusieurs modèles

- ◆ Hétérogénéité
  - Nombre de patients
  - Nombre et types de Variables
    - ◆ Clinique, biologique
    - ◆ Continues, catégorielles
      - Catégories différents des mêmes variables
  - Critères d'évaluation différents
- ◆ Classification basée sur des modèles multivariés
  - Données manquantes
    - ◆ Survie moins bonne

# Implication

- ◆ Le pronostic détermine le traitement
- ◆ Un même patient peut être considéré Bon ou Mauvais pronostic selon la classification utilisée
- ◆  $\Rightarrow$  Le même patient peut être traité différemment selon la classification utilisée

# Implication

- ◆ Langage différent
- ◆ Difficile de comparer les résultats des essais entre elles
- ◆ De plus en plus de protocoles de recherche internationaux
- ◆ Besoin de parler le même langage



# Conception IGCCCG

- ◆ International
- ◆ Germ
- ◆ Cell
- ◆ Consensus
- ◆ Classification
- ◆ Group

1991 ⇒ 1997

# Historique IGCCCG

- ◆ **1991**
  - International study group
  - Collaboration initiale, ASCO, Houston
- ◆ **1992**
  - Discuté au groupe à Copenhague
- ◆ **1993**
  - Présentation au groupe à Leeds
  - Début de la collecte des données
- ◆ **9 janvier 1994**
  - Présentation au groupe à Londres
- ◆ **24 septembre 1994**
  - Présentation ASCO
- ◆ **1996**
  - Classification adoptée à Cambridge
- ◆ **1998**
  - Accepté pour publication JCO
- ◆ **1997**
  - Publication JCO
  - Classification adoptée par UICC



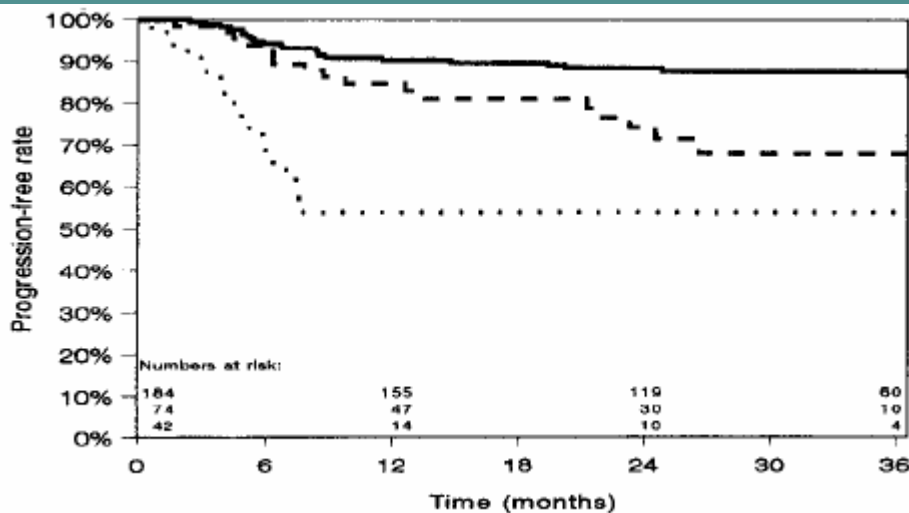
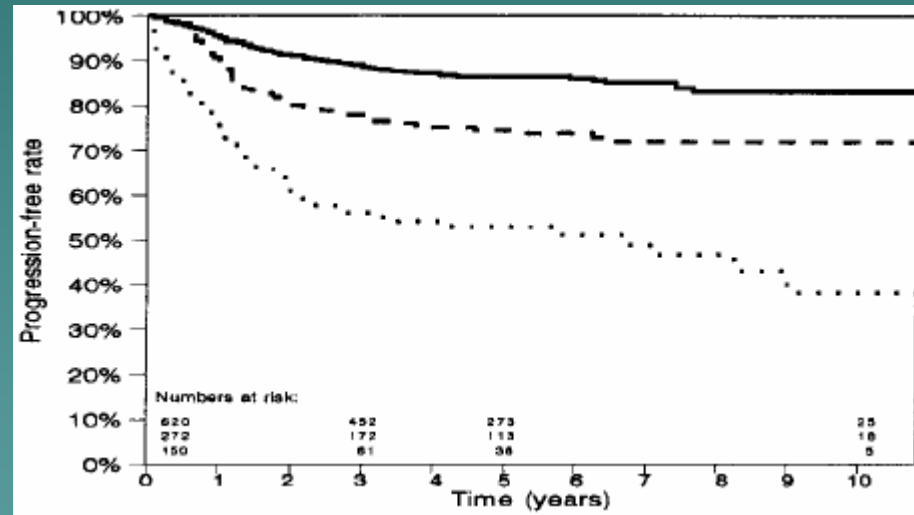
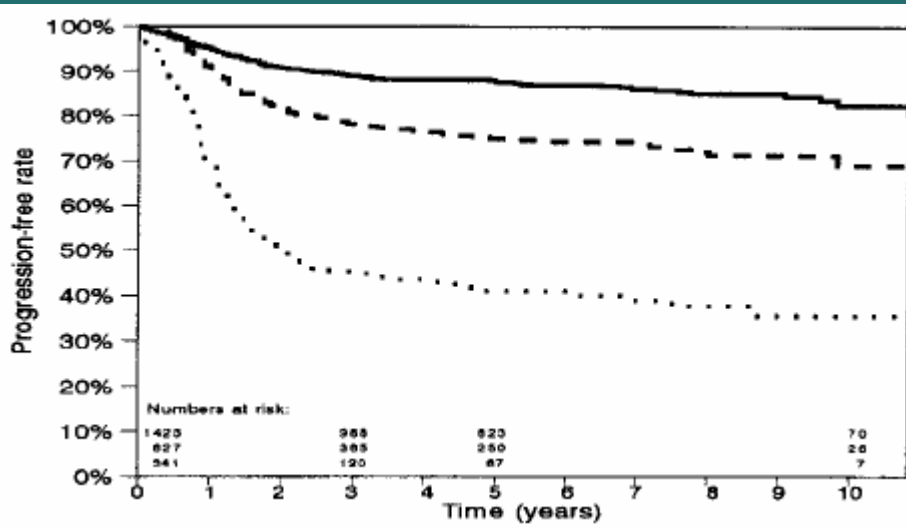
# Conception IGCCCG

- ◆ Groupes coopérateurs
  - 10 pays, 5862 patients
  - 5 ans médiane follow-up
- ◆ Besoin d'un unique modèle international
  - Simple
  - Applicable partout
  - Pertinent pour la sélection des patients dans les essais cliniques
  - Scientifiquement valide

# Méthodologie « moderne »

Test data set : 70%

Validation data set : 30%



External validation

Analyses indépendantes: MRC et IGR

# IGCCCG Good Risk

GOOD PROGNOSIS	
NON-SEMINOMA	SEMINOMA
<p>Testis/retroperitoneal primary <i>and</i> No non-pulmonary visceral metastases <i>and</i> Good markers - all of AFP &lt; 1000 ng/ml <i>and</i> hCG &lt; 5000 iu/l (1000 ng/ml) <i>and</i> LDH &lt; 1.5 x upper limit of normal</p> <p>56% of non-seminomas 5 year PFS 89% 5 year Survival 92%</p>	<p>Any primary site <i>and</i> No non-pulmonary visceral metastases <i>and</i> Normal AFP, any hCG, any LDH</p> <p>90% of seminomas 5 year PFS 82% 5 year Survival 86%</p>

# IGCCCG Intermediate Risk

INTERMEDIATE PROGNOSIS	
NON-SEMINOMA	SEMINOMA
<p>Testis/retroperitoneal primary and No non-pulmonary visceral metastases and Intermediate markers - any of: AFP <math>\geq 1000</math> and <math>\leq 10,000</math> ng/mL or hCG <math>\geq 5000</math> iu/l and <math>\leq 50,000</math> iu/l or LDH <math>\geq 1.5 \times N</math> and <math>\leq 10 \times N</math></p> <p>28% of non-seminomas 5 year PFS 75% 5 year Survival 80%</p>	<p>Any primary site and Non-pulmonary visceral metastases and Normal AFP, any hCG, any LDH</p> <p>10% of seminomas 5 year PFS 67% 5 year Survival 72%</p>

# IGCCCG Poor Risk

POOR PROGNOSIS	
NON-SEMINOMA	SEMINOMA
<p>Mediastinal primary or Non-pulmonary visceral metastases or Poor markers - any of: AFP &gt; 10,000 ng/ml or hCG &gt; 50,000 <math>\mu</math>l (10000 ng/ml) or LDH &gt; 10 x upper limit of normal</p> <p>16% of non-seminomas 5 year PFS 41% 5 year Survival 48%</p>	<p>No patients classified as poor prognosis</p>

# Limitations

- ◆ Groupe intermédiaire hétérogène
  - 60% Good
  - 26% Intermédiaire
  - 14% Poor
- ◆ Données manquantes
  - 5202 analysé sur 5862
  - Survie moins bonne
- ◆ Année traitement était significative
  - 1975 - 1990

# Validité de la classification

- ◆ La survie a-t-elle été améliorée depuis l'introduction de IGCCCG ?
  - Essentiellement
    - ◆ Espagne (n=1490, EU 2002)
    - ◆ UK (n=249, CCR 2004)
    - ◆ Nova Scotia (n=129, CUAJ 2009)
    - ◆ Japon (n=51, NHGZ 2010)
    - ◆ Etc...

# Validité de la classification

- ◆ La survie a-t-elle été améliorée depuis l'introduction de IGCCCG ?
  - Méta-analyse
    - ◆ publications de 10 études, traitement depuis 1990
    - ◆ n=1775, van Dijk MR, EJC 2006
      - Good: 94% (n=1087)
      - Intermédiaire: 83% (n=232)
      - Poor: 71% (n=456)
  - Surtout dans la catégorie « Poor »
    - ◆ Peu d'études du groupe intermédiaire



# Considérations pour des modèles pronostiques

- ◆ Définir une population de mauvais pronostique
  - Mauvais pronostique
    - ◆ Survie faible
  - Bon pronostique
    - ◆ Survie élevée
  - Pronostique intermédiaire
- ◆ Possible d'obtenir de très grands échantillons pour des maladies rares

# Une histoire sans FIN ?

- ◆ Publications récentes
- ◆ Méthodes plus modernes
  - Nomogrammes ou score?
  - Modèle de Cox ou CART?
  - Modèles avec guérison
- ◆ Qualité des données
  - Rétrospectives ou Essais cliniques
  - Marqueurs (valeurs initiales, dynamique)
    - ◆ Continues
      - Transformation: logarithme, grade, x Norme
    - ◆ Catégorielles
      - Recherche de seuils

# L'histoire continue: pédiatrie

## Prognostic Factors in Children With Localized Malignant Nonseminomatous Germ Cell Tumors

By M.C. Baranzelli, A. Kramar, E. Bouffet, E. Quintana, H. Rubie, C. Edan, and C. Patte

*J Clin Oncol* 17:1212-1218. © 1999 by American Society of Clinical Oncology.

Table 4. Resulting Regression Coefficients From Overall Cox Model

Covariable	Regression Coefficient	Standard Error	Z Statistic	P
Stage*	2.55	1.107	2.305	.021
Tumor site†	1.81	0.785	2.313	.021
AFP‡	3.63	1.237	2.938	.003
AFP stage§	-2.65	1.206	-2.205	.027
AFP site	-1.48	0.927	-1.597	.110

\*I, II (coded 0); III (coded 1).

†Testicular, ovarian, retroperitoneal (coded 0); sacrococcygeal, mediastinal, perineal (coded 1).

‡< 10,000 (coded 0); ≥ 10,000 (coded 1).

§AFP ≥ 10,000 and stage III (coded 1, otherwise 0).

||AFP ≥ 10,000 and sacrococcygeal, mediastinal, perineal (coded 1, otherwise 0).

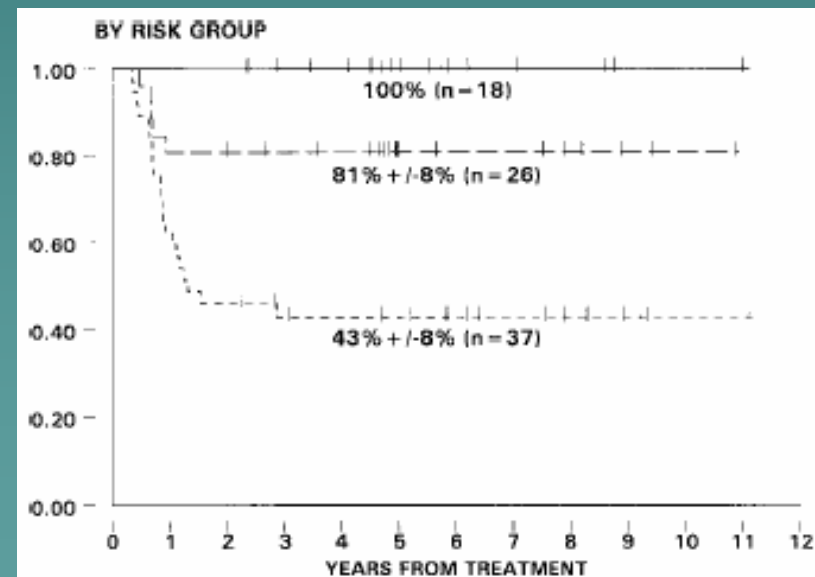


Fig 2. Failure-free survival by risk group. —, good prognosis group; - - -, intermediate prognosis group; - · - ·, poor prognosis group.

# L'histoire continue: rattrapage

## High-Dose Chemotherapy as Salvage Treatment in Germ Cell Tumors: A Multivariate Analysis of Prognostic Variables

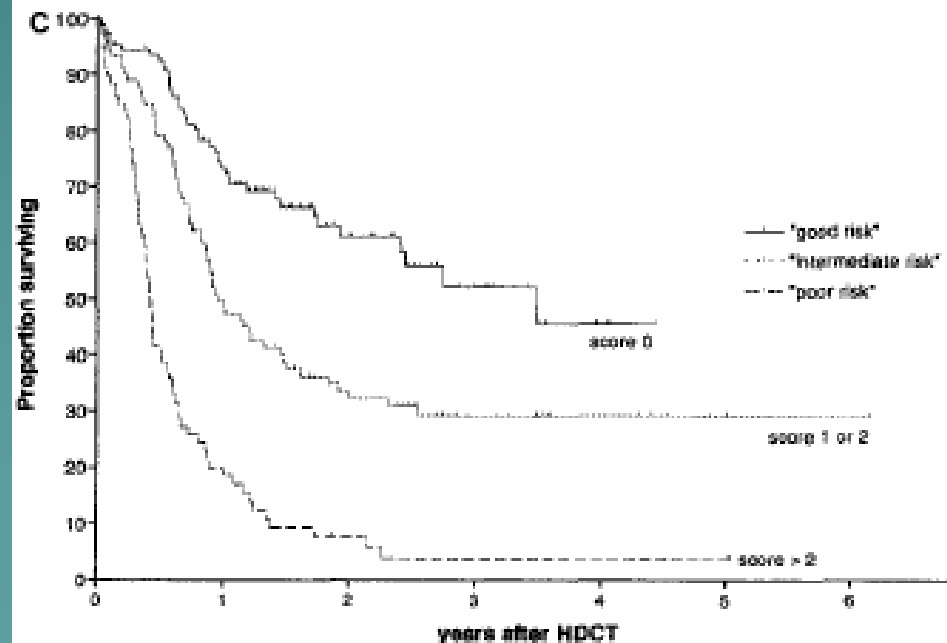
By J. Beyer, A. Kramar, R. Mandanas, W. Linkesch, A. Greinix, J.P. Droz, J.L. Pico, A. Diehl, C. Bokemeyer, H.J. Schmoll, C.R. Nichols, L.H. Einhorn, and W. Siegert

*J Clin Oncol* 14:2638-2645. © 1996 by American Society of Clinical Oncology.

### HDCT IN GERM CELL TUMORS

Table 2. Factors With Multivariate Significance for FFS After HDCT

Factors Retained in the Model	$\beta$ Coefficient	Hazards Ratio	95% CI of Hazards Ratio	P	Score
PD before HDCT	0.412	1.51	1.06-2.06	.024	1
Mediastinal primary tumor	0.522	1.69	1.06-2.69	.029	1
Refractory disease before HDCT	0.536	1.71	1.19-2.46	.004	1
Absolute refractory disease before HDCT	0.683	1.98	1.28-3.06	< .002	2
HCG before HDCT > 1,000 U/L	0.866	2.38	1.61-3.52	< .001	2



# L'histoire continue: rattrapage

- ◆ Kramar A, Droz JP, Rey A, et al: Prognostic factors in non-seminomatous germ cell tumours of the testis. Experience at the Institut Gustave-Roussy. *Eur Urol* 23:188-195, 1993
- ◆ Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al. Prognosis after salvage treatment for unselected male patients with germ cell tumours. *Br J Cancer*, 72:1026-1032, 1995,
- ◆ Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, et al: Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 80: 1392-1399, 1999
- ◆ Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J, et al: Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 18: 1173-1180, 2000
- ◆ Sammler C, Beyer J, Bokemeyer C, et al: Risk factors in germ cell tumour patients with relapse or progressive disease after first-line chemotherapy: Evaluation of a prognostic score for survival after high-dose chemotherapy. *Eur J Cancer* 44: 237-243, 2008

# L'histoire continue: rattrapage

- ◆ ASCO 2007 - L'idée du projet
- ◆ Automne 2007 - Début de la collecte
  - 1984 patients
- ◆ ASCO 2008 – Réunion d'investigateurs
- ◆ Décembre 2008 – Gel de la base
- ◆ Décembre 2008 – Analyse préliminaire
- ◆ Mars 2009 – Analyse finale
- ◆ ASCO 2009 – Poster, Réunion d'investigateurs
- ◆ Mars 2010 – Article soumis JCO

# Scores

Variable	Score Points				
	-1	0	1	2	3
Histology	Seminoma	NSGCT	-	-	-
Primary site	-	Gonadal	Extragonad	-	Mediastinal NSGCT
Response	-	CR/PRm-	PRm+/SD	PD	-
PFI	-	> 3 months	≤ 3 months	-	-
AFP	-	Normal	≤ 1000	> 1000	-
HCG	-	≤ 1000	> 1000	-	-
LBB	-	No	Yes	-	-

# Collaborations 38 centres

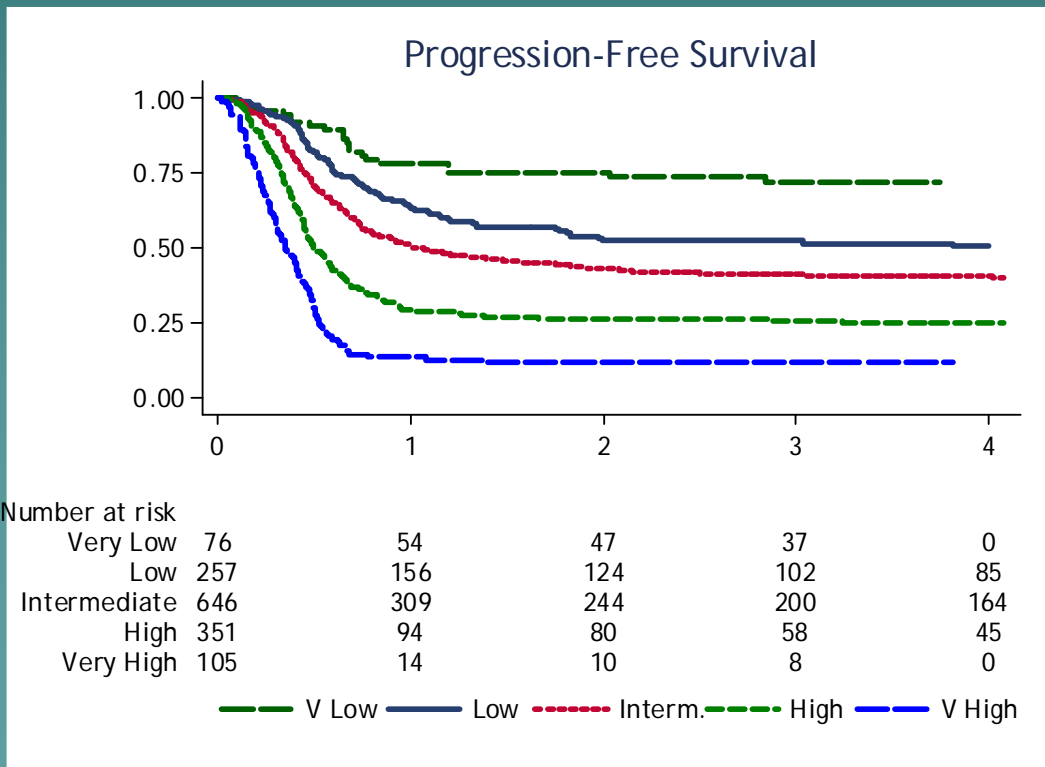
- ◆ A. Lorch, A. Neubauer, (Marburg, Germany); J. Beyer, O. Rick (Berlin, Germany); L. Einhorn (Indiana, USA); A. Necchi, N. Nicolai, R. Salvioni (Milan, Italy); K. Fizazi, C. Massard (Paris Villejuif, France); the Italian Germ-Cell Cancer Group (U. De Giorgi, Lecce; M. Aieta, Rionero in Vulture; A. Chioni, Grosseto; R. De Vivo, Vicenza; G. Fornarini, Genova; G. Palmieri, Naples; G.L. Banna, S. Scandurra, Catania; M. Berretta, Aviano; S. Pessa, Treviso; C. Messina, Bergamo; F. Valcamonico, Brescia; P. Pedrazzoli, I. Schiavetto, Milan; C. Ortega, R. Vormola, Candiolo; G. Lo Re, S. Tumolo, Pordenone; U. Basso, Padua; T. Sava, Verona; F. Morelli, S. Giovanni Rotondo; L. Tedeschi, Milan; M. Simonelli, P. Zucali, Milan; G. Pizzocarò, Milan; all in Italy); H.Boyle, J.P. Droz, A. Fléchon (Lyon, France); K. Margolin, (Duarte, USA); A. Baron, J.P. Lotz (Paris Tenon, France); the Spanish Germ-Cell Cancer Group (A. Fernández, Albacete; J.R. Germà, P. Maroto, B. Mellado, Barcelona; P. Martínez del Prado, Bilbao; S. Vázquez, Lugo; J.A. Arranz, D. Castellanos, J. Sastre, Madrid; J. Terrasa, Mallorca; E. González, Murcia; N. Lainez, Navarra; M. Sánchez, San Sebastián; J. Gumà, Tarragona; F.J. Dorta, Tenerife; D. Almenar, J. Aparicio, M.A. Climent, R. Gironés, Valencia; A.Saenz, Zaragoza; all in Spain); T. Powles, J. Shamash (London Bartholomews, UK); C. Kollmannsberger (Vancouver, Canada); J.T. Hartmann, F. Mayer (Tübingen, Germany); J. Kirby, B. Mead, P. Simmonds (Southampton, UK); C. Bokemeyer, F. Honecker, K. Oechsle (Hamburg, Germany); S. Fossa, J. Oldenburg (Oslo, Norway); S. Rodenhuis (Amsterdam, Netherlands); M. Fenner (Hannover, Germany); G. Papiani, G. Rosti (Ravenna, Italy); G. Bosl, D. Feldman, R. Motzer, S. Turkula (New York, USA); P. Savage (London Charing Cross, UK); T. Gauler (Essen, Germany); B. Hayes-Lattin, C. Moore, C. Nichols (Portland, USA); C. Rehmsmeier, W.E. Berdel (Muenster, Germany); M. DeSantis, D. Jahn-Kuch (Vienna, Austria); E. Cavallin-Stahl, G. Cohn-Cedermark (Lund, Stockholm, Sweden); O. Dahl (Bergen, Norway); C. Higano (Seattle, USA); G. Daugaard (Copenhagen, Denmark); M. Hentrich (Munich Harlaching, Germany); A. Dieing, C. Sammler (Berlin Charite, Germany); H. Wandt (Nürnberg, Germany); B. Metzner (Oldenburg, Germany); P. Schöffski (Leuven, Belgium); B. Binh, N. Houede (Bordeaux, France); A. Gerl (Munich, Germany); S. Gillessen (St. Gallen, Switzerland); R.Cathomas(Chur, Switzerland).



# Une histoire presque fini ?

## ◆ Classification

## ◆ L'équipe



# Conclusions

- ◆ Facilement applicable
- ◆ Cliniquement pertinent
- ◆ Consensus internationale
  - Utilisation en pratique clinique
    - ◆ Adapter les traitements
  - Planification des essais cliniques
  - Analyses des essais cliniques
- ◆ Une aide précieuse pour des collaborations internationales

# Poursuite des études

- ◆ Marker decline chez les « Poor »
  - Demi-vie
  - Temps jusqu'à normalisation

VOLUME 22 · NUMBER 19 · OCTOBER 1 2004

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## Early Predicted Time to Normalization of Tumor Markers Predicts Outcome in Poor-Prognosis Nonseminomatous Germ Cell Tumors

*Karim Fizazi, Stéphane Culine, Andrew Kramar, Robert J. Amato, Jeannine Bouzy, Isan Chen, Jean-Pierre Droz, and Christopher J. Logothetis*

## Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP)

S. Culine<sup>1\*</sup>, P. Kerbrat<sup>2</sup>, A. Kramar<sup>1</sup>, C. Théodore<sup>3</sup>, C. Chevreau<sup>4</sup>, L. Geoffrois<sup>5</sup>, N. B. Bui<sup>6</sup>, J. Pény<sup>7</sup>, A. Caty<sup>8</sup>, R. Delva<sup>9</sup>, P. Biron<sup>10</sup>, K. Fizazi<sup>3</sup>, J. Bouzy<sup>3</sup> & J. P. Droz<sup>10</sup>

<sup>1</sup>CRLC Val d'Aurelle, Montpellier; <sup>2</sup>Centre Eugène Marquis, Rennes; <sup>3</sup>Institut Gustave Roussy, Villejuif; <sup>4</sup>Institut Claudius Régaud, Toulouse; <sup>5</sup>Centre Alexis Vautrin, Nancy; <sup>6</sup>Institut Bergonié, Bordeaux; <sup>7</sup>Centre François Baclesse, Caen; <sup>8</sup>Centre Oscar Lambret, Lille; <sup>9</sup>Centre Eugène Papin, Angers; <sup>10</sup>Centre Léon Bérard, Lyon, France

VOLUME 26 - NUMBER 3 - JANUARY 20 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

### Randomized Trial Comparing Bleomycin/Etoposide/Cisplatin With Alternating Cisplatin/Cyclophosphamide/Doxorubicin and Vinblastine/Bleomycin Regimens of Chemotherapy for Patients With Intermediate- and Poor-Risk Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP

Séraphine Culine, Andrew Kramar, Christine Théodore, Lionel Geoffrois, Christine Chevreau, Pierre Biron, Binh Bui Nguyen, Jean-François Héron, Pierre Kerbrat, Arnette Caty, Rémy Delva, Pierre Fargot, Karim Fizazi, Jeannine Bouzy, and Jean-Pierre Droz

#### ◆ Essais randomisés

- T87: EU 2007
- T93: AO 2007
- T93: JCO 2008
- IT94 : AO 2005

#### ◆ Accouchement douloureux

#### ◆ Remerciements

- Jeannine Bouzy, IGR

#### Testis Cancer

### Failure of High-Dose Cyclophosphamide and Etoposide Combined with Double-Dose Cisplatin and Bone Marrow Support in Patients with High-Volume Metastatic Nonseminomatous Germ-Cell Tumours: Mature Results of a Randomised Trial

Jean-Pierre Droz<sup>a</sup>, Andrew Kramar<sup>b</sup>, Pierre Biron<sup>a</sup>, José-Luis Pico<sup>c</sup>, Pierre Kerbrat<sup>d</sup>, Jean Pény<sup>e</sup>, Hervé Curé<sup>f</sup>, Christine Chevreau<sup>g</sup>, Christine Théodore<sup>c</sup>, Jeannine Bouzy<sup>c</sup>, Stéphane Culine<sup>b,\*</sup>,  
for the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG)

#### Original article

### A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours

J.-L. Pico<sup>1</sup>, G. Rosti<sup>2</sup>, A. Kramar<sup>3\*</sup>, H. Wandt<sup>4</sup>, V. Koza<sup>5</sup>, R. Salvioni<sup>6</sup>, C. Theodore<sup>1</sup>, G. Lelli<sup>7</sup>, W. Siegert<sup>8</sup>, A. Horwich<sup>9</sup>, M. Marangolo<sup>2</sup>, W. Linkesch<sup>10</sup>, G. Pizzocaro<sup>6</sup>, H.-J. Schmoll<sup>11</sup>, J. Bouzy<sup>1</sup>, J.-P. Droz<sup>12</sup> & P. Biron<sup>12</sup>, for the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG-FNCLCC), France and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

<sup>1</sup>Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>2</sup>Ospedale Santa Maria Delle Croci, Ravenna, Italy; <sup>3</sup>CRLC Val d'Aurelle, Montpellier, France; <sup>4</sup>Klinikum Nord U. Inst. F. Onkologie, Nuremberg, Germany; <sup>5</sup>Charles University Hospital, Pilsen, Czech Republic; <sup>6</sup>Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy; <sup>7</sup>Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo, Italy; <sup>8</sup>Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Berlin, Germany; <sup>9</sup>The Royal Marsden Hospital, London, UK; <sup>10</sup>Medizinische Universitätsklinik, Graz, Austria; <sup>11</sup>Martin Luther Universität, Halle, Germany; <sup>12</sup>CAC Léon Bérard, Lyon, France