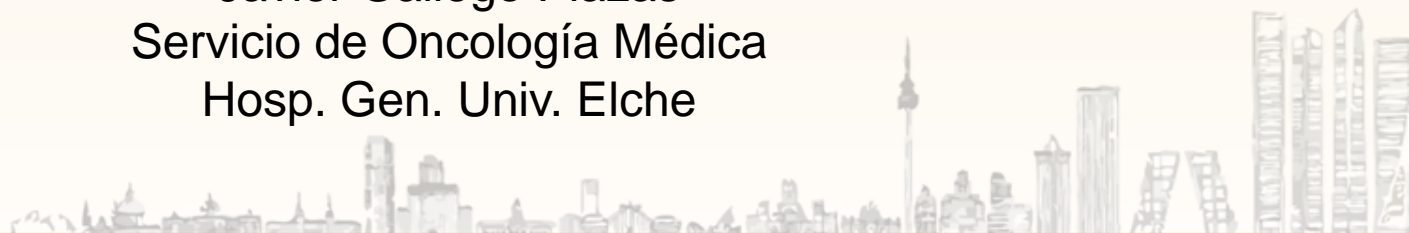


CÁNCER DE PÁNCREAS:

¿ALGÚN AVANCE MÁS ALLÁ DE LA GEMCITABINA?

Javier Gallego Plazas
Servicio de Oncología Médica
Hosp. Gen. Univ. Elche



- Introducción
- Punto de partida
- Desarrollo
- Etapa reciente
- Estado actual

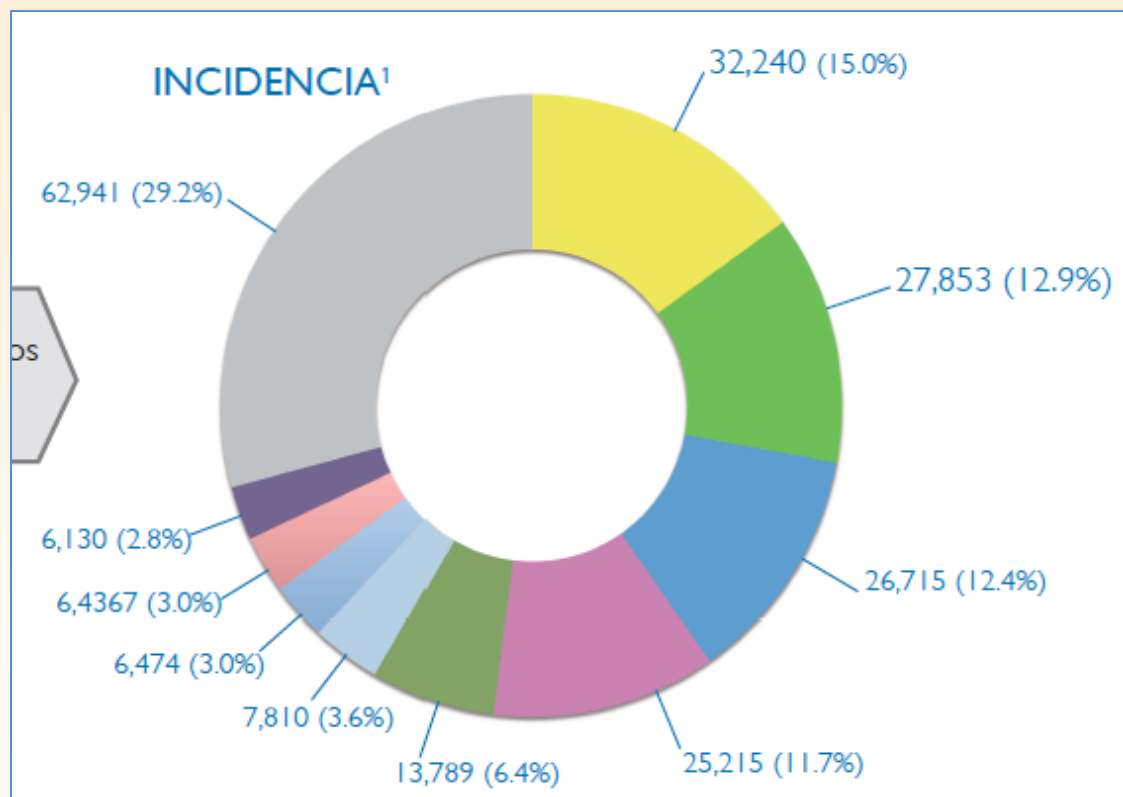


- **Introducción**
- Punto de partida
- Desarrollo
- Etapa reciente
- Estado actual



INTRODUCCIÓN

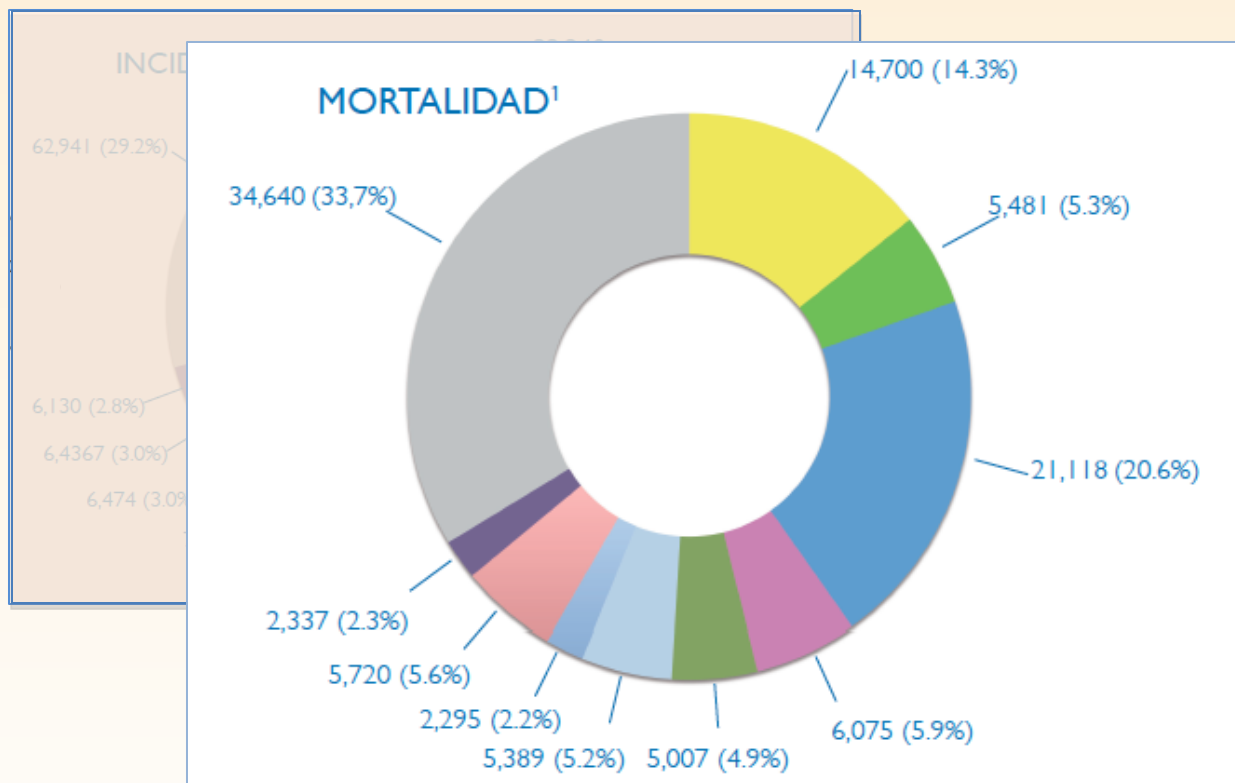
Cáncer	Incidencia ¹			Mortalidad ¹			Prevalencia a 5 años ²		
	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	ASR (W)
Páncreas	6367	3.0	6.3	5720	5.6	5.5	3437	0.6	8.7



INTRODUCCIÓN

Cáncer	Incidencia ¹			Mortalidad ¹			Prevalencia a 5 años ²		
	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	ASR (W)
Páncreas	6367	3.0	6.3	5720	5.6	5.5	3437	0.6	8.7

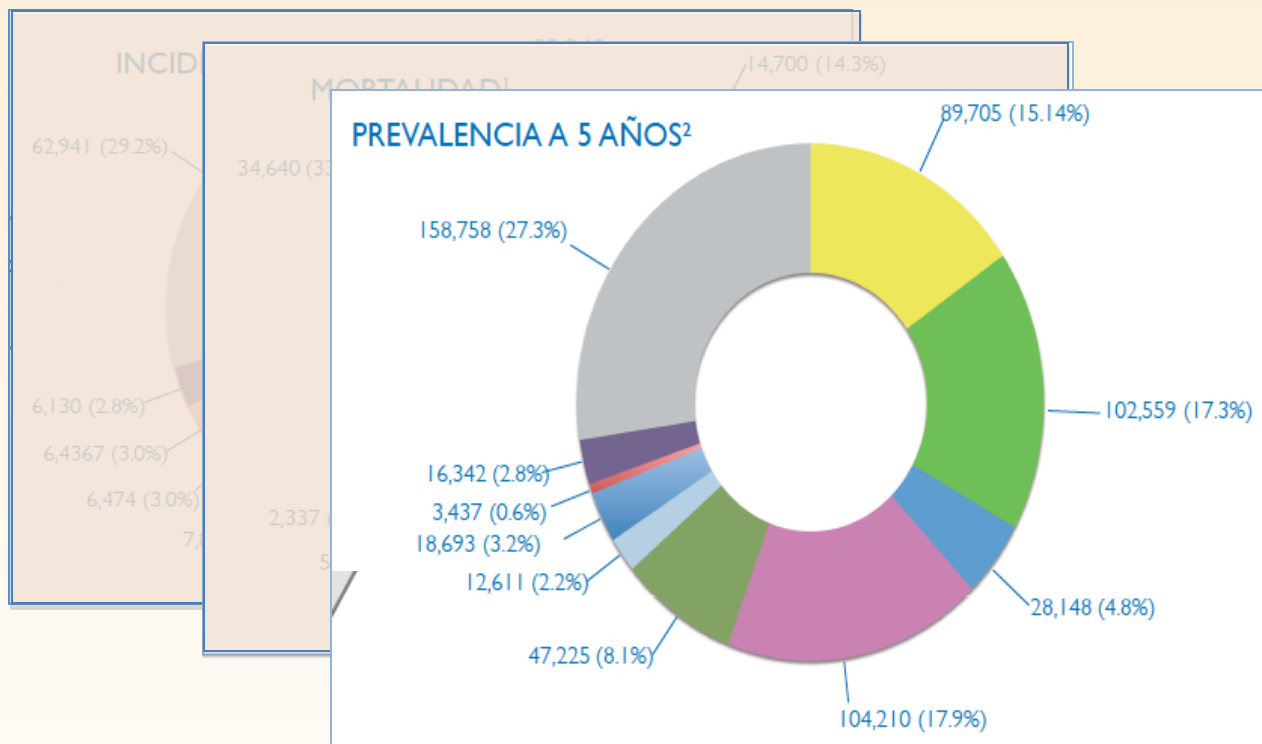
- Colorrectal
- Próstata
- Pulmón
- Mama
- Vejiga
- Estómago
- Riñón
- Páncreas
- Linfoma no Hodgkin
- Otros o inespecíficos



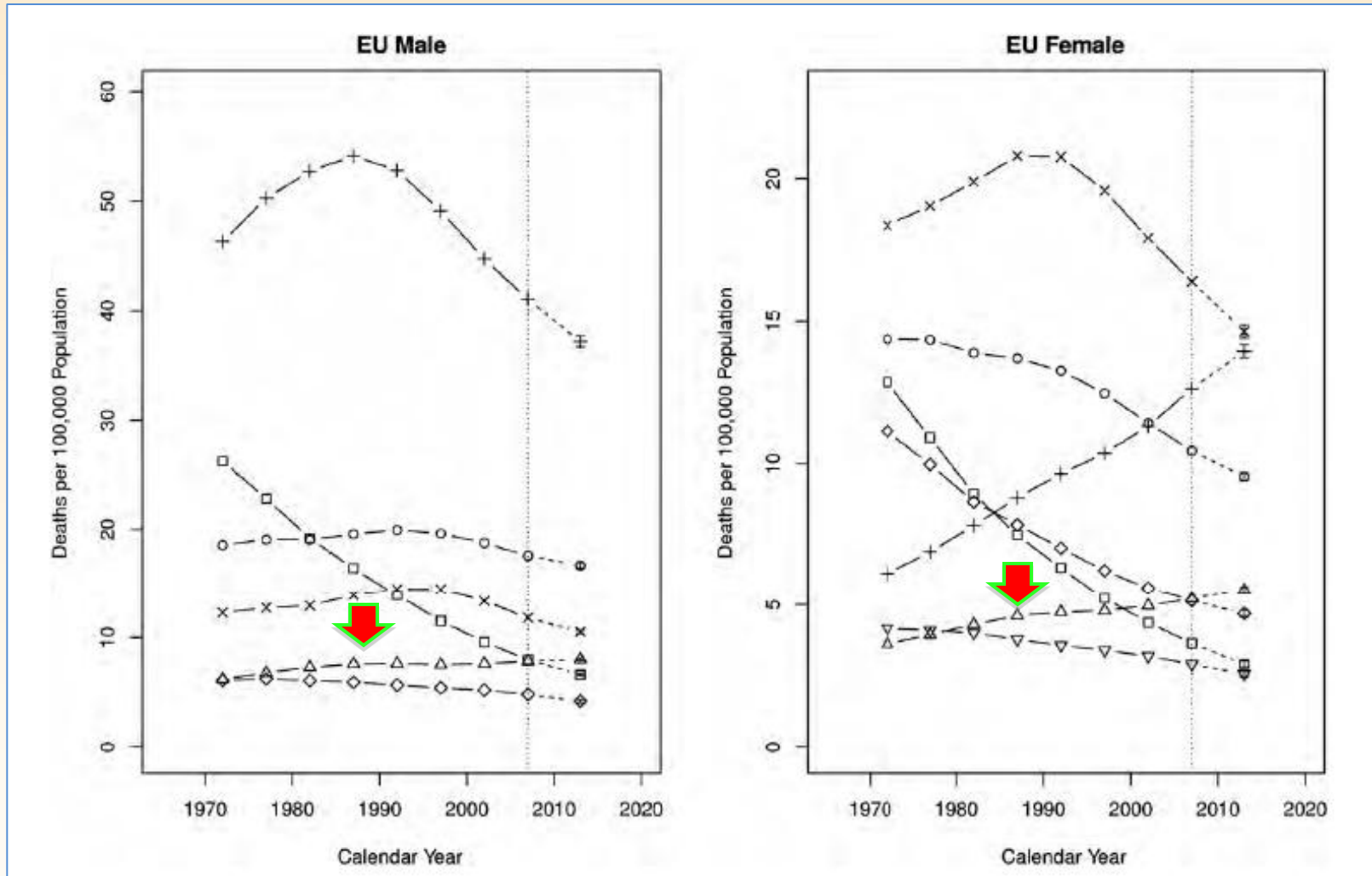
INTRODUCCIÓN

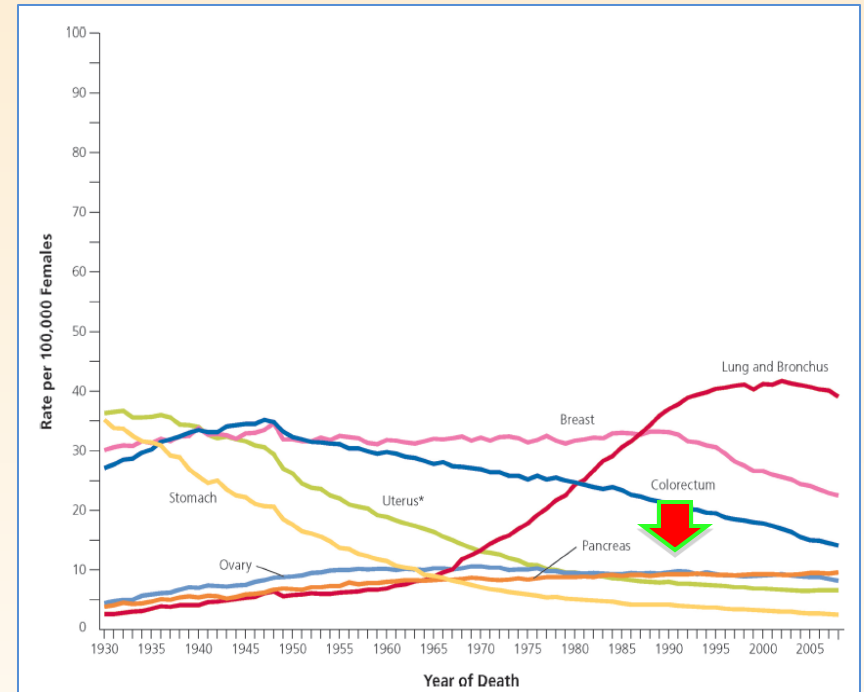
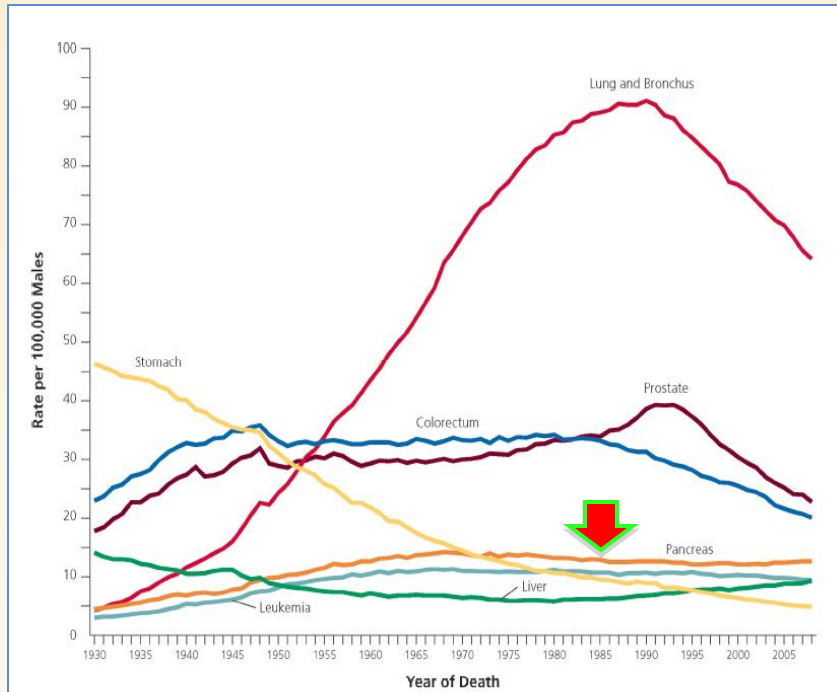
Cáncer	Incidencia ¹			Mortalidad ¹			Prevalencia a 5 años ²		
	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	ASR (W)
Páncreas	6367	3.0	6.3	5720	5.6	5.5	3437	0.6	8.7

- Colorrectal
- Próstata
- Pulmón
- Mama
- Vejiga
- Estómago
- Riñón
- Páncreas
- Linfoma no Hodgkin
- Otros o inespecíficos

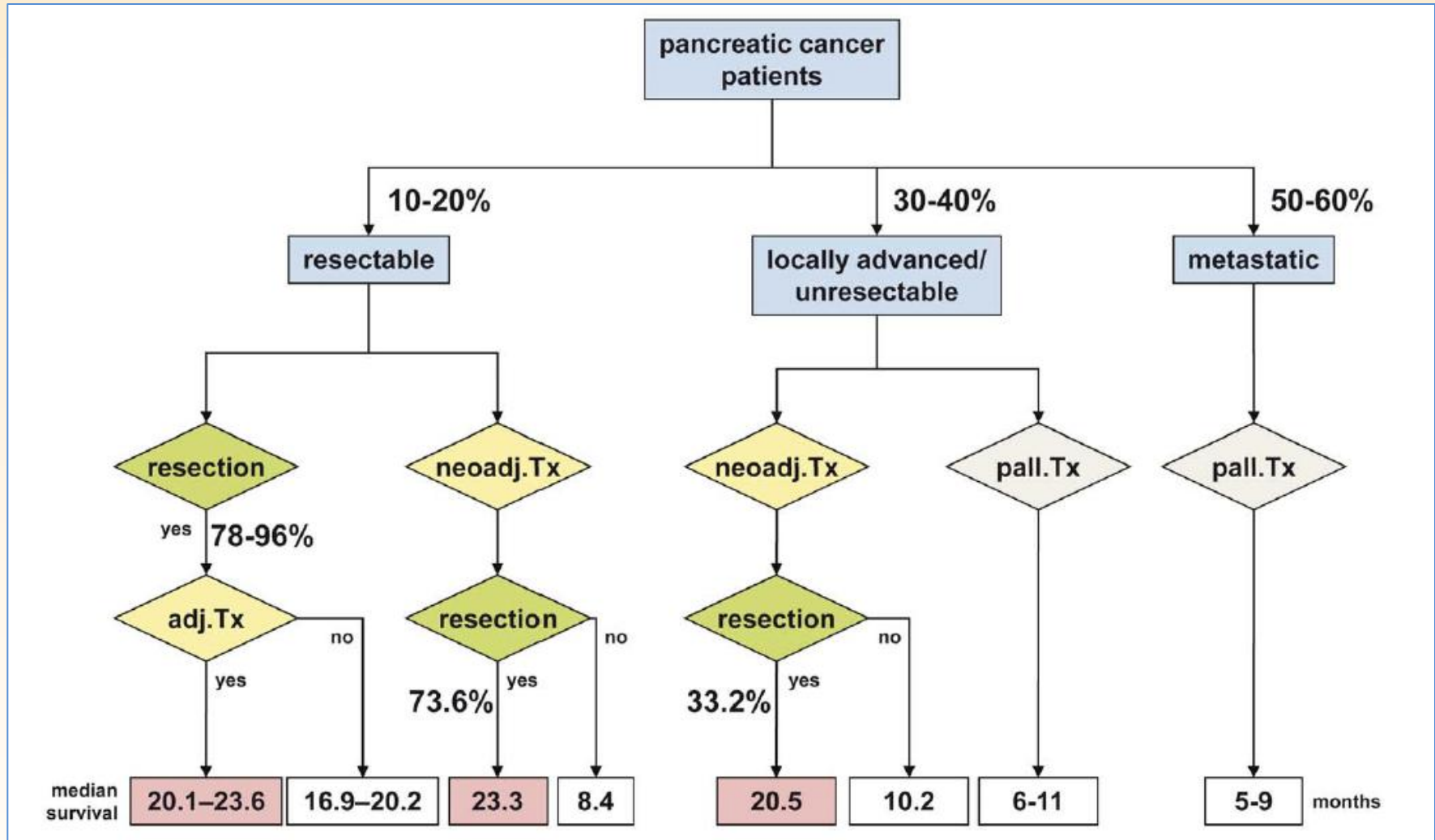


INTRODUCCIÓN





EPIDEMIOLOGÍA



- Introducción
- Punto de partida
- Desarrollo
- Etapa reciente
- Estado actual



GEMCITABINA

1997



Improvements in Survival and Clinical Benefit With Gemcitabine as First-Line Therapy for Patients With Advanced Pancreas Cancer: A Randomized Trial

By Howard A. Burris III, Malcolm J. Moore, John Andersen, Mark R. Green, Mace L. Rothenberg, Manuel R. Modiano, M. Christine Cripps, Russell K. Portenoy, Anna Maria Storniolo, Peter Tarassoff, Robert Nelson, F. Andrew Dorr, C.D. Stephens, and Daniel D. Von Hoff

Purpose: Most patients with advanced pancreas cancer experience pain and must limit their daily activities because of tumor-related symptoms. To date, no treatment has had a significant impact on the disease. In early studies with gemcitabine, patients with pancreas cancer experienced an improvement in disease-related symptoms. Based on those findings, a definitive trial was performed to assess the effectiveness of gemcitabine in patients with newly diagnosed advanced pancreas cancer.

Patients and Methods: One hundred twenty-six patients with advanced symptomatic pancreas cancer completed a lead-in period to characterize and stabilize pain and were randomized to receive either gemcitabine 1,000 mg/m² weekly × 7 followed by 1 week of rest, then weekly × 3 every 4 weeks thereafter (63 patients), or to fluorouracil (5-FU) 600 mg/m² once weekly (63 patients). The primary efficacy measure was clinical benefit response, which was a composite of measurements of pain (analgesic consumption and pain intensity), Karnofsky performance status, and weight. Clinical benefit

required a sustained (≥ 4 weeks) improvement in at least one parameter without worsening in any others. Other measures of efficacy included response rate, time to progressive disease, and survival.

Results: Clinical benefit response was experienced by 23.8% of gemcitabine-treated patients compared with 4.8% of 5-FU-treated patients ($P = .0022$). The median survival durations were 5.65 and 4.41 months for gemcitabine-treated and 5-FU-treated patients, respectively ($P = .0025$). The survival rate at 12 months was 18% for gemcitabine patients and 2% for 5-FU patients. Treatment was well tolerated.

Conclusion: This study demonstrates that gemcitabine is more effective than 5-FU in alleviation of some disease-related symptoms in patients with advanced, symptomatic pancreas cancer. Gemcitabine also confers a modest survival advantage over treatment with 5-FU.

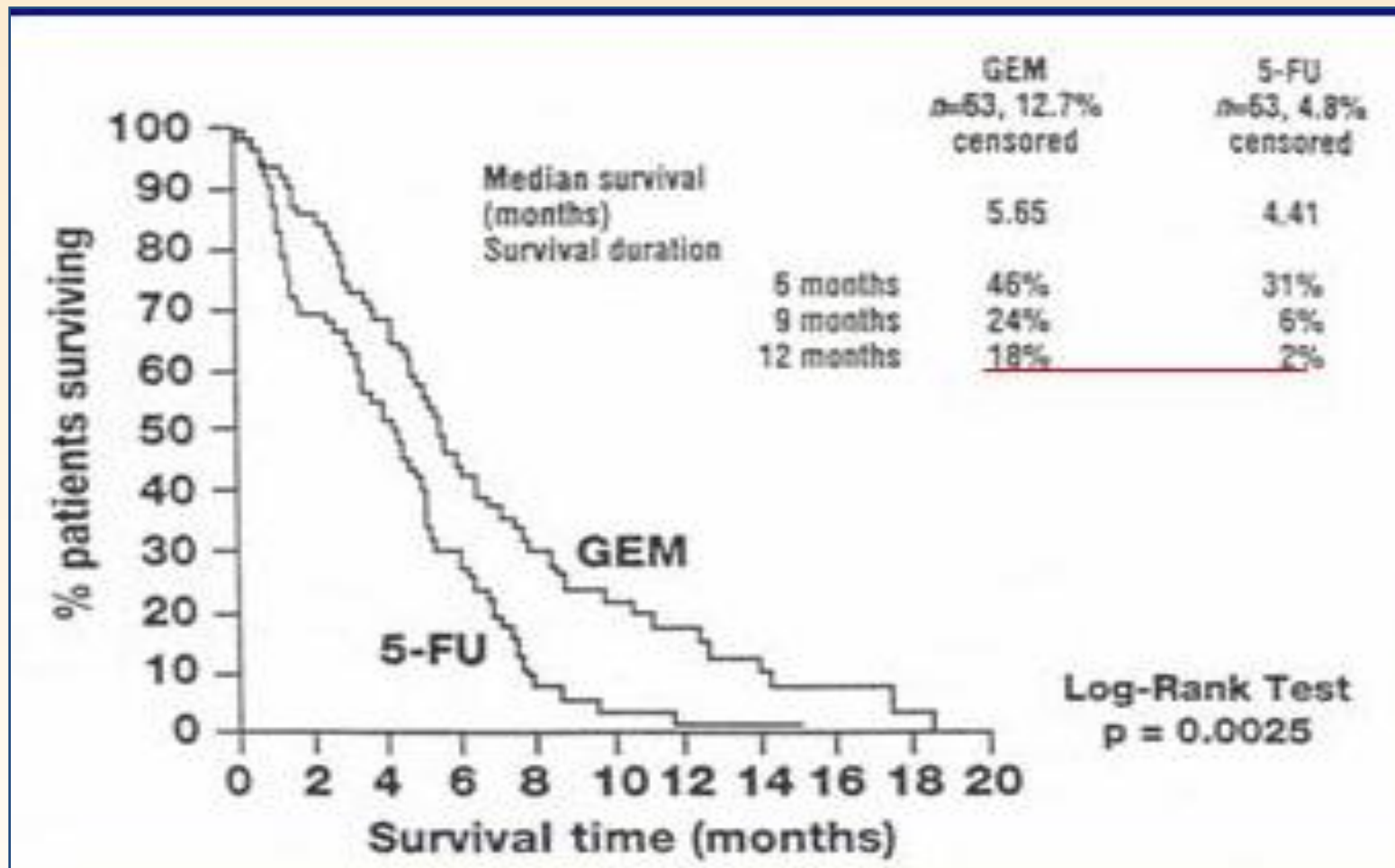
J Clin Oncol 15:2403-2413. © 1997 by American Society of Clinical Oncology.

	GEMCITABINA	5-FU	P
Pacientes	63	63	---
IK 50-70 (%)	70	68	---
IK 80-90 (%)	30	32	
Resp. Beneficio Clínico (%)	23.8	4.8	0.0022
Respuesta Tumoral (%)	5.4	0	ND
SVG (meses)	5.65	4.41	0.0025
SLP (meses)	2.1	0.9	0.0002
% SV a 1 año	18	2	0.0025

	GEMCITABINA	5-FU	P
Pacientes	63	63	---
IK 50-70 (%)	70	68	---
IK 80-90 (%)	30	32	
Resp. Beneficio Clínico (%)	23.8	4.8	0.0022
Respuesta Tumoral (%)	5.4	0	ND
SVG	5.65	4.41	0.0025
SLP	2.1	0.9	0.0002
% SV a 1 año	18	2	0.0025

	GEMCITABINA	5-FU	P
Pacientes	63	63	---
IK 50-70 (%)	70	68	---
IK 80-90 (%)	30	32	---
Resp. Beneficio Clínico (%)	23.8	4.8	0.0022
Respuesta Tumoral (%)	5.4	0	ND
SVG	5.65	4.41	0.0025
SLP	2.1	0.9	0.0002
% SV a 1 año	18	2	0.0025

GEMCITABINA



GEMCITABINA

1997



- Introducción
- Punto de partida
- **Desarrollo**
- Etapa reciente
- Estado actual



GEMCITABINA

1997



GEMCITABINA

**FU
MARIMASTAT
MMC
TIPIFARNIB
IRINOTECAN
PEMETREXED
GECF
EXATECAN**

1997

2002 – 2005



GEMCITABINA

FU
MARIMASTAT
MMC
TIPIFARNIB
IRINOTECAN
PEMETREXED
GECF
EXATECAN

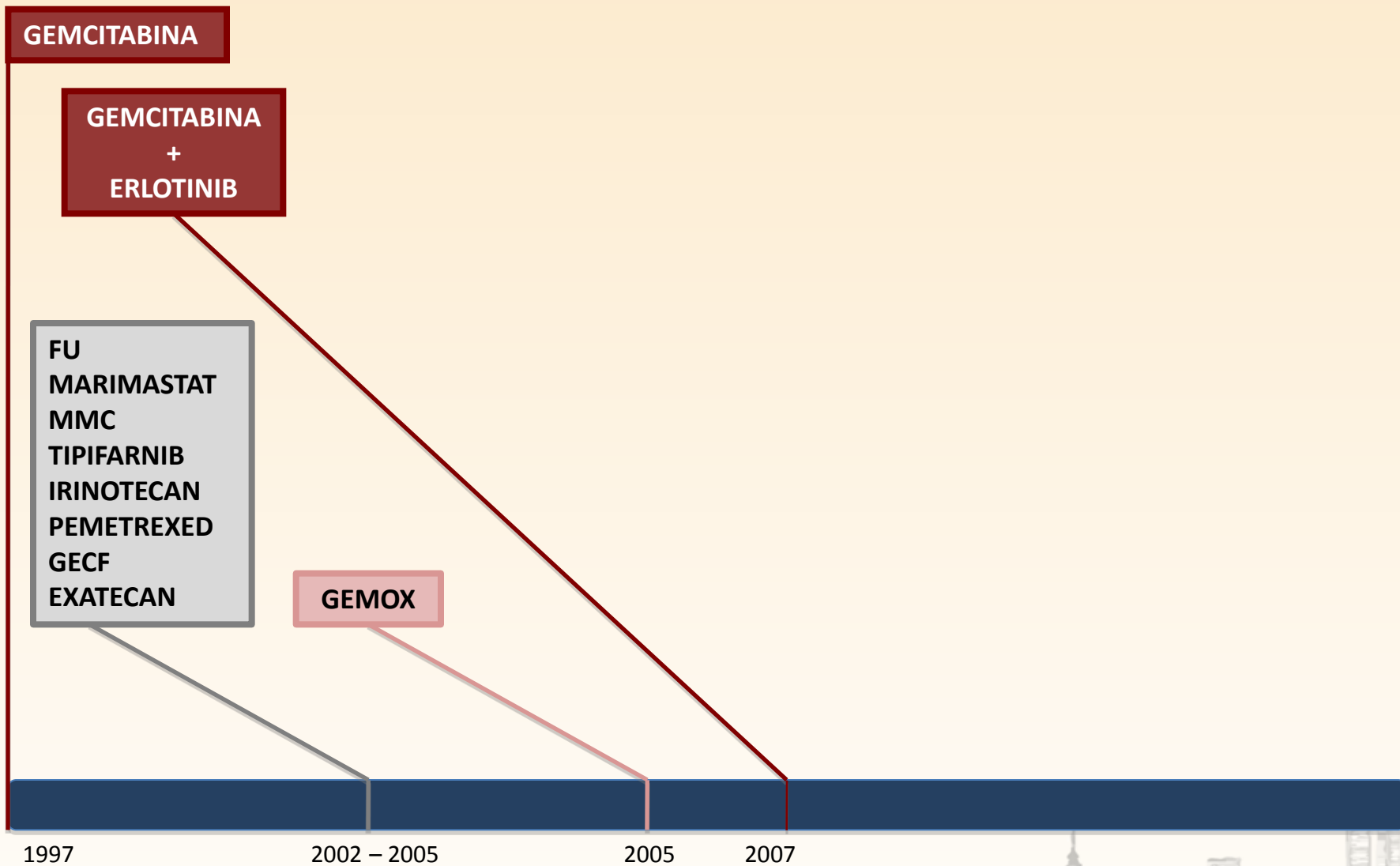
GEMOX

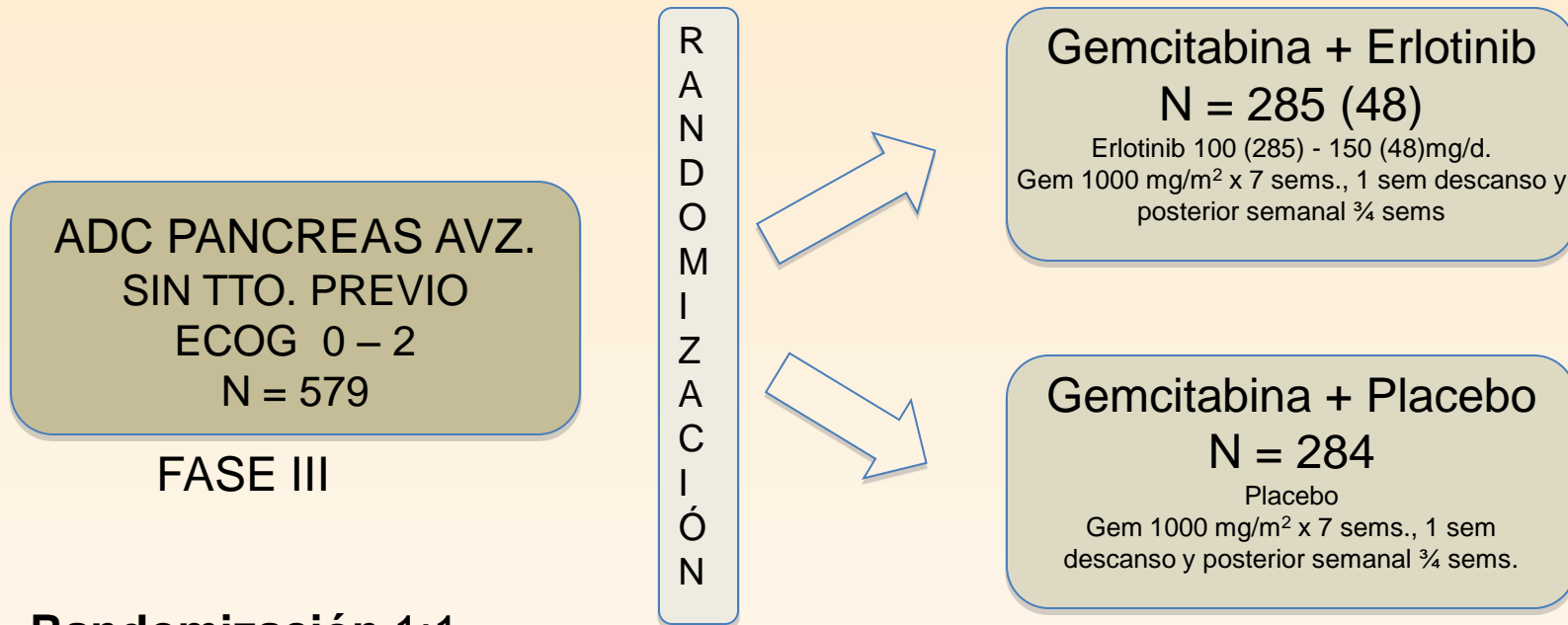
1997

2002 – 2005

2005







Randomización 1:1.

Estratificación:

- PS 0-1, 2.
- Local. Avz vs MTS.
- Centro.

**Recomendados hasta PE
TAC cada 2 meses**

Potencia 80%.

HR 0.75 ($\alpha=0.049$)

Objetivos: 1º: SVG; 2º: SLP, TR, Duración R, Seguridad, QoL, EGFR.

Moore MJ, et al. J Clin Oncol 2007

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Characteristic	Erlotinib and Gemcitabine (n = 285)		Placebo and Gemcitabine (n = 284)		Total (n = 569)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sex						
Female	149	52.3	122	43.0	271	47.6
Male	136	47.7	162	57.0	298	52.4
Age, years						
Median	63.7		64.0		63.9	
Range	37.9-84.4		36.1-92.4		36.1-92.4	
ECOG performance status						
0	85	29.8	85	29.9	170	29.9
1	145	50.9	147	51.8	292	51.3
2	54	18.9	52	18.3	106	18.6
Pain intensity (scale 0-100)*						
Median	21.3		23.4		22.2	
Range	0-100		0-100		0-100	
≤ 20	131	46.0	127	44.7	258	45.3
> 20	145	50.9	151	53.2	296	52.0
Extent of disease						
Locally advanced	67	23.5	71	25.0	138	24.3
Distant metastases	218	76.5	213	75.0	431	75.7
At least one target lesion	268	94.0	262	92.3	530	93.1
Prior therapy						
Radiotherapy†	22	7.7	25	8.8	47	8.3
Chemotherapy†	20	7.0	25	8.8	45	7.9
Prior surgical resection of primary tumor	19	6.7	29	10.2	48	8.4

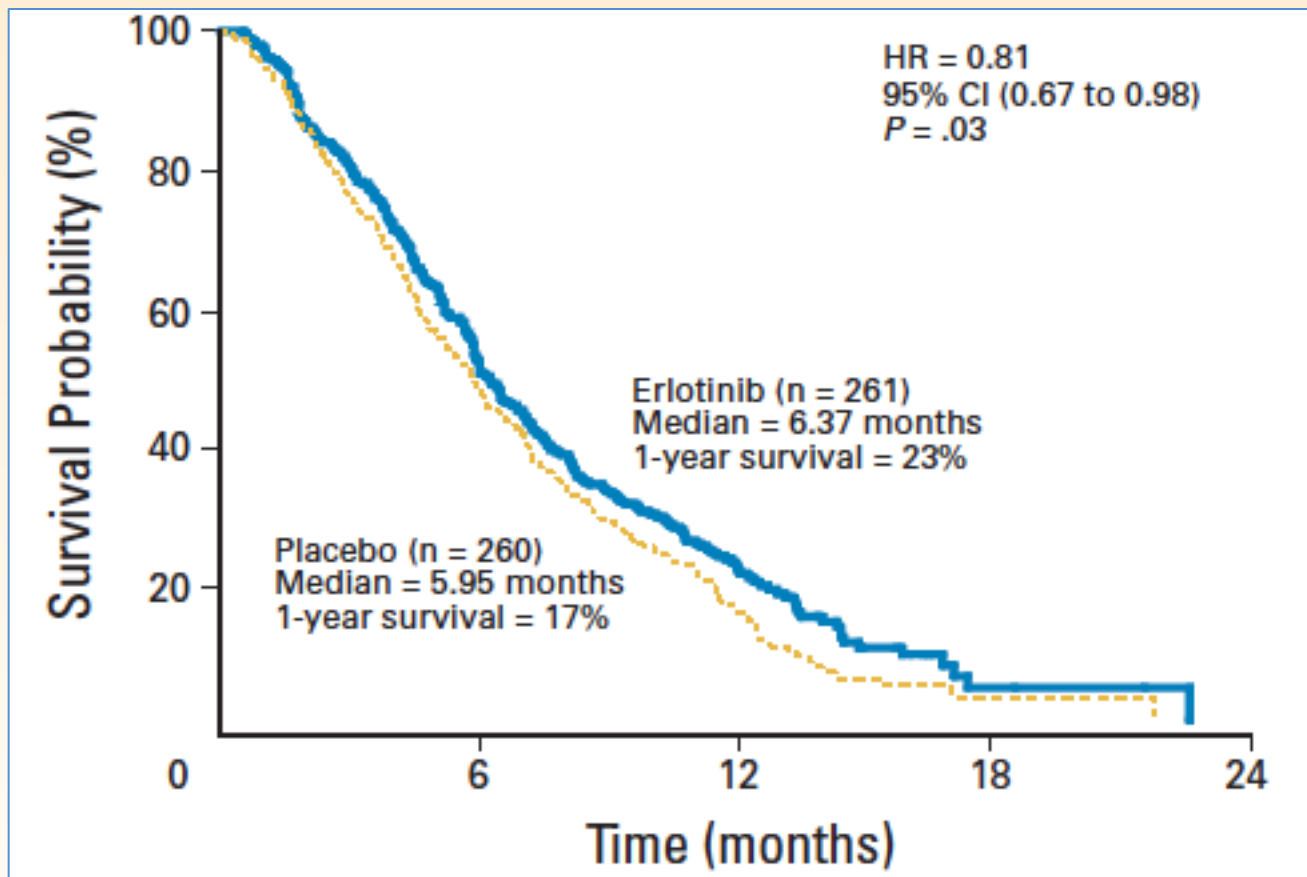
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Characteristic	Erlotinib and Gemcitabine (n = 285)		Placebo and Gemcitabine (n = 284)		Total (n = 569)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sex						
Female	149	52.3	122	43.0	271	47.6
Male	136	47.7	162	57.0	298	52.4
Age, years						
Median	63.7		64.0		63.9	
Range	27.0-94.4		26.1-93.4		26.1-93.4	
ECOG performance status						
0	85	29.8	85	29.9	170	29.9
1	145	50.9	147	51.8	292	51.3
2	54	18.9	52	18.3	106	18.6
Pain intensity (Scale 0-100)						
Median	21.3		23.4		22.2	
Range	0-100		0-100		0-100	
≤ 20	131	46.0	127	44.7	258	45.3
> 20	145	50.9	151	53.2	296	52.0
Extent of disease						
Locally advanced	67	23.5	71	25.0	138	24.3
Distant metastases	218	76.5	213	75.0	431	75.7
At least one target lesion	268	94.0	262	92.3	530	93.1
Prior therapy						
Radiotherapy†	22	7.7	25	8.8	47	8.3
Chemotherapy†	20	7.0	25	8.8	45	7.9
Prior surgical resection of primary tumor	19	6.7	29	10.2	48	8.4

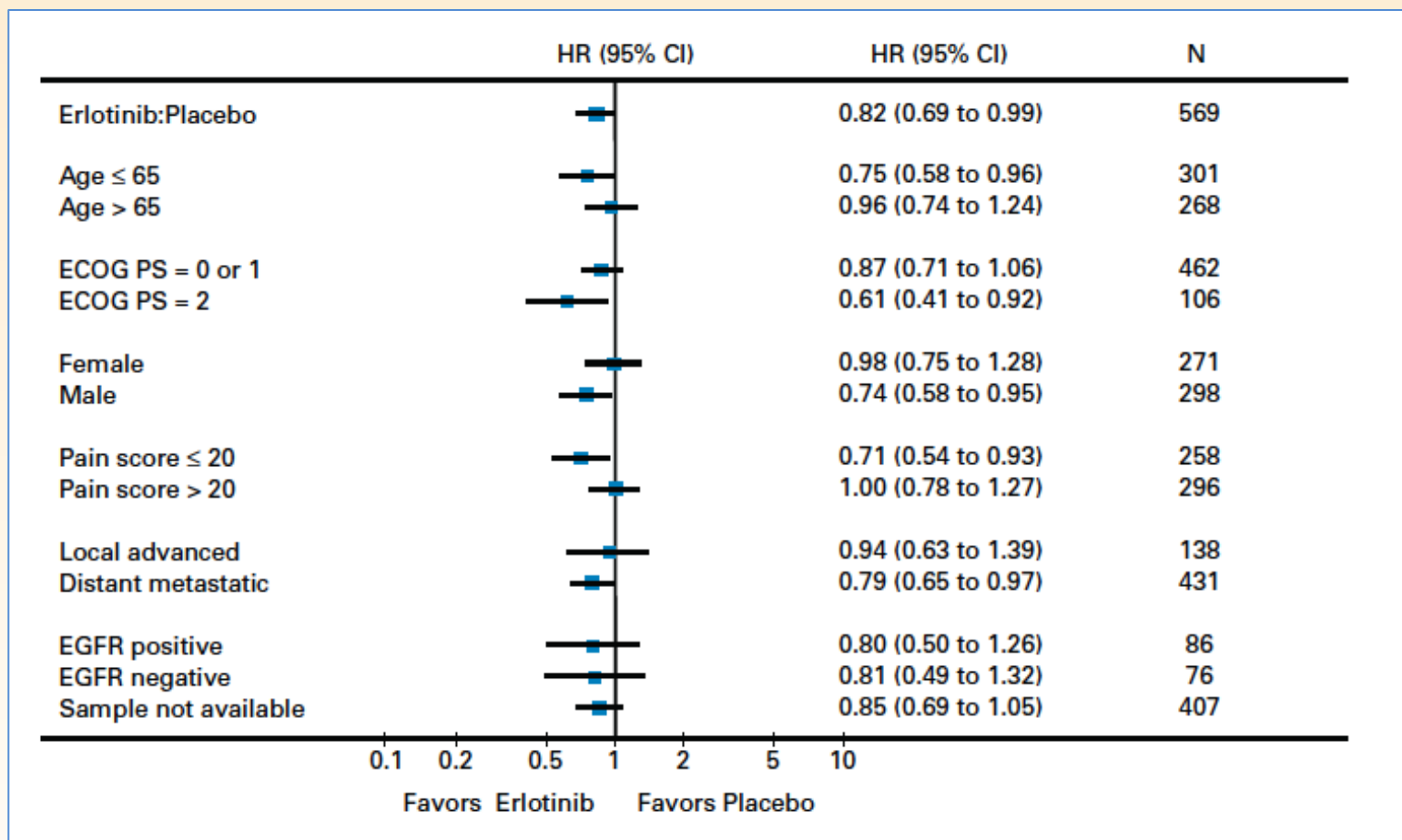
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Characteristic	Erlotinib and Gemcitabine (n = 285)		Placebo and Gemcitabine (n = 284)		Total (n = 569)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sex						
Female	149	52.3	122	43.0	271	47.6
Male	136	47.7	162	57.0	298	52.4
Age, years						
Median	63.7		64.0		63.9	
Range	37.9-84.4		36.1-92.4		36.1-92.4	
ECOG performance status						
0	85	29.8	85	29.9	170	29.9
1	145	50.9	147	51.8	292	51.3
2	54	18.9	52	18.3	106	18.6
Pain intensity (scale 0-100)*						
Median	21.3		23.4		22.2	
Range	0-100		0-100		0-100	
≤ 20	131	46.0	127	44.7	258	45.3
> 20	145	50.9	151	52.2	296	52.0
Extent of disease						
Locally advanced	67	23.5	71	25.0	138	24.3
Distant metastases	218	76.5	213	75.0	431	75.7
At least one target lesion	268	94.0	262	92.3	530	93.1
Prior therapy						
Radiotherapy†	22	7.7	25	8.8	47	8.3
Chemotherapy†	20	7.0	25	8.8	45	7.9
Prior surgical resection of primary tumor	19	6.7	29	10.2	48	8.4

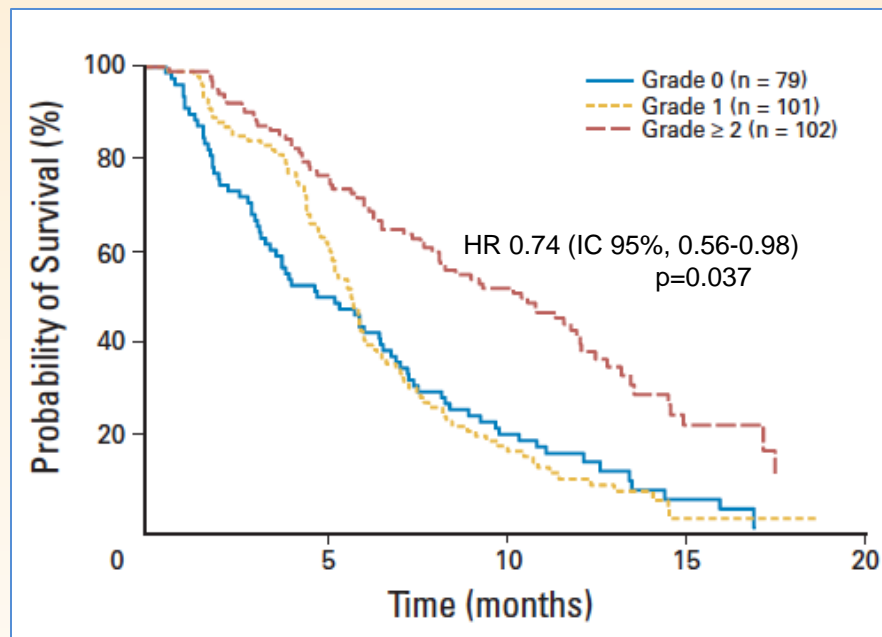
EFICACIA: SVG



EFICACIA: SVG – ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

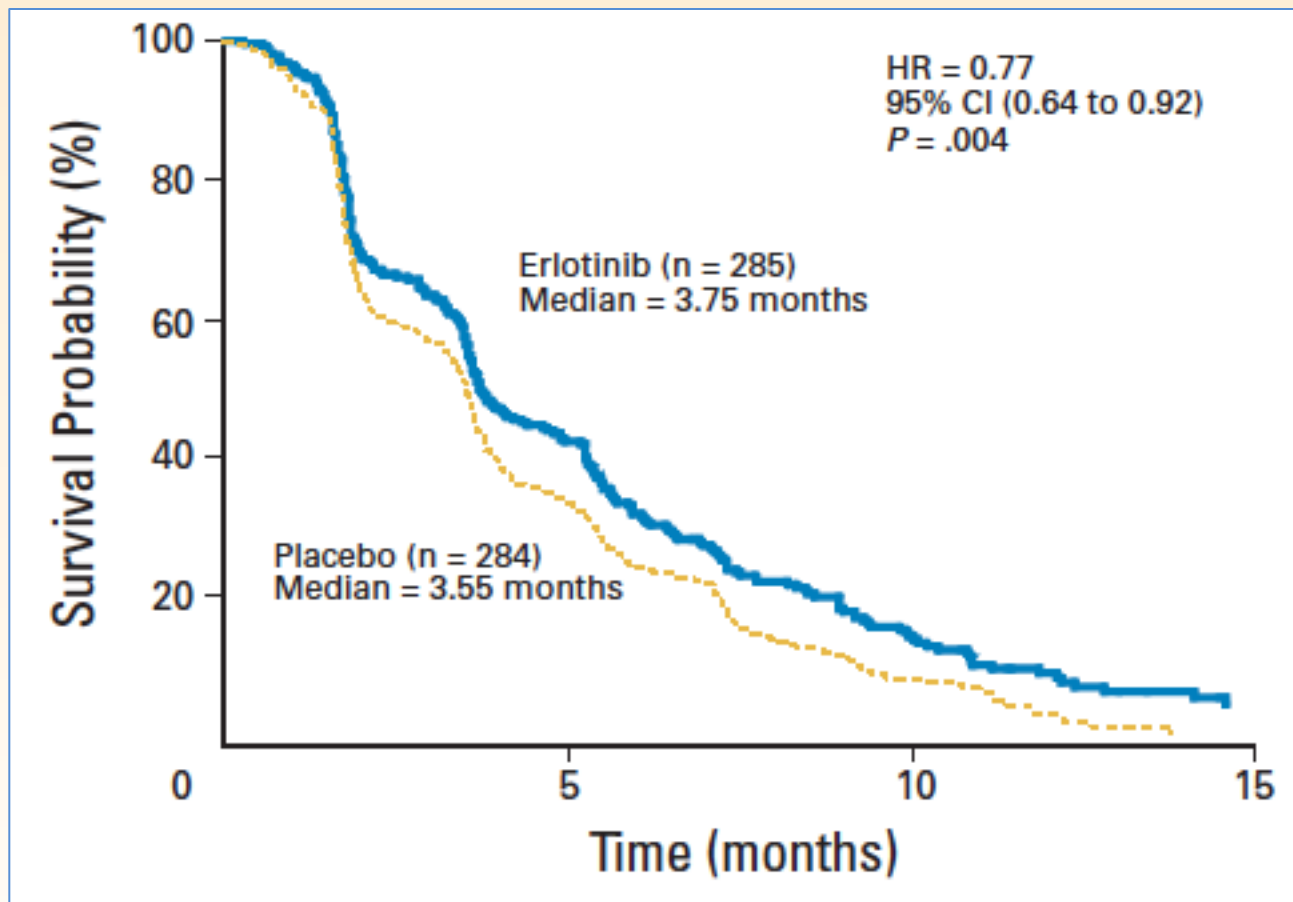


EFICACIA: SVG – ANÁLISIS DE SUBGRUPOS



RASH	0	1	2+
SVG	5.3	5.8	10.5
MEDIA			
% SV 1a	16	9	43

EFICACIA: SLP



SEGURIDAD: EFECTOS ADVERSOS

Variable	%			
	Erlotinib and Gemcitabine (n = 282)		Placebo and Gemcitabine (n = 280)	
	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4
Any toxicity				
All patients	100	62	99	57
100 mg/d erlotinib and placebo	100	61		
150 mg/d erlotinib and placebo	100	78		
Specific toxicity				
Diarrhea	56	6	41	2
Fatigue	89	15	86	15
ILD-like syndrome*	2.1		0.4	
Infection (any)	43	17	34	16
Rash	72	6	29	1
Stomatitis	23	< 1	14	0

CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer de páncreas avanzado y ECOG 0-2 la combinación de gemcitabina y erlotinib , frente a la gemcitabina y placebo, consiguió aumentar de forma estadísticamente significativa:

- La supervivencia global.
- La supervivencia libre de progresión.



CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer de páncreas avanzado y ECOG 0-2 la combinación de gemcitabina y erlotinib , frente a la gemcitabina y placebo, consiguió aumentar de forma estadísticamente significativa:

- La supervivencia global.
- La supervivencia libre de progresión.

-El escaso beneficio de gemcitabina + erlotinib, frente a gemcitabina y placebo, en términos de supervivencia se obtuvo a costa de un incremento de toxicidad no hematológica que impactó en la calidad de vida.



CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer de páncreas avanzado y ECOG 0-2 la combinación de gemcitabina y erlotinib , frente a la gemcitabina y placebo, consiguió aumentar de forma estadísticamente significativa:

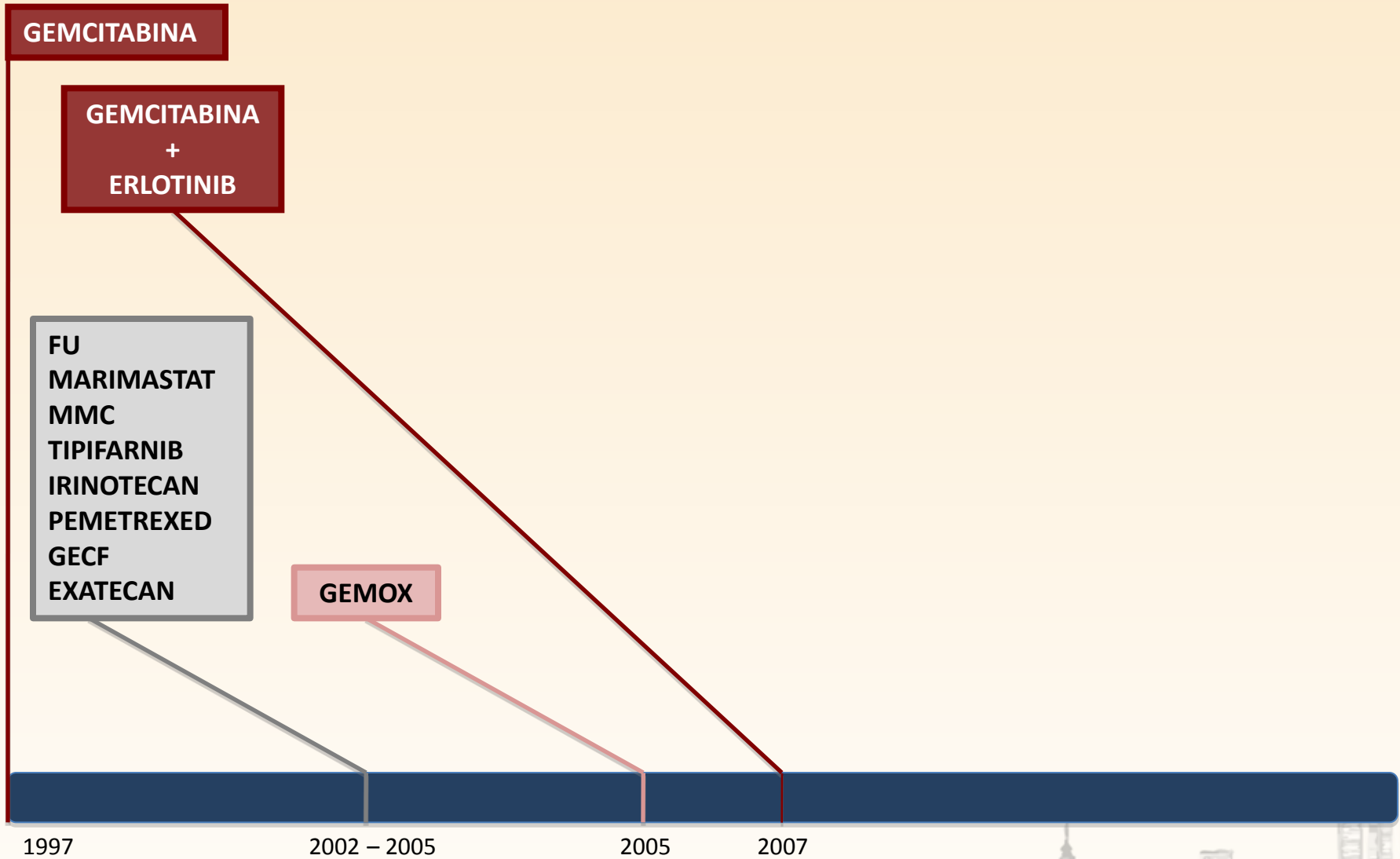
- La supervivencia global.

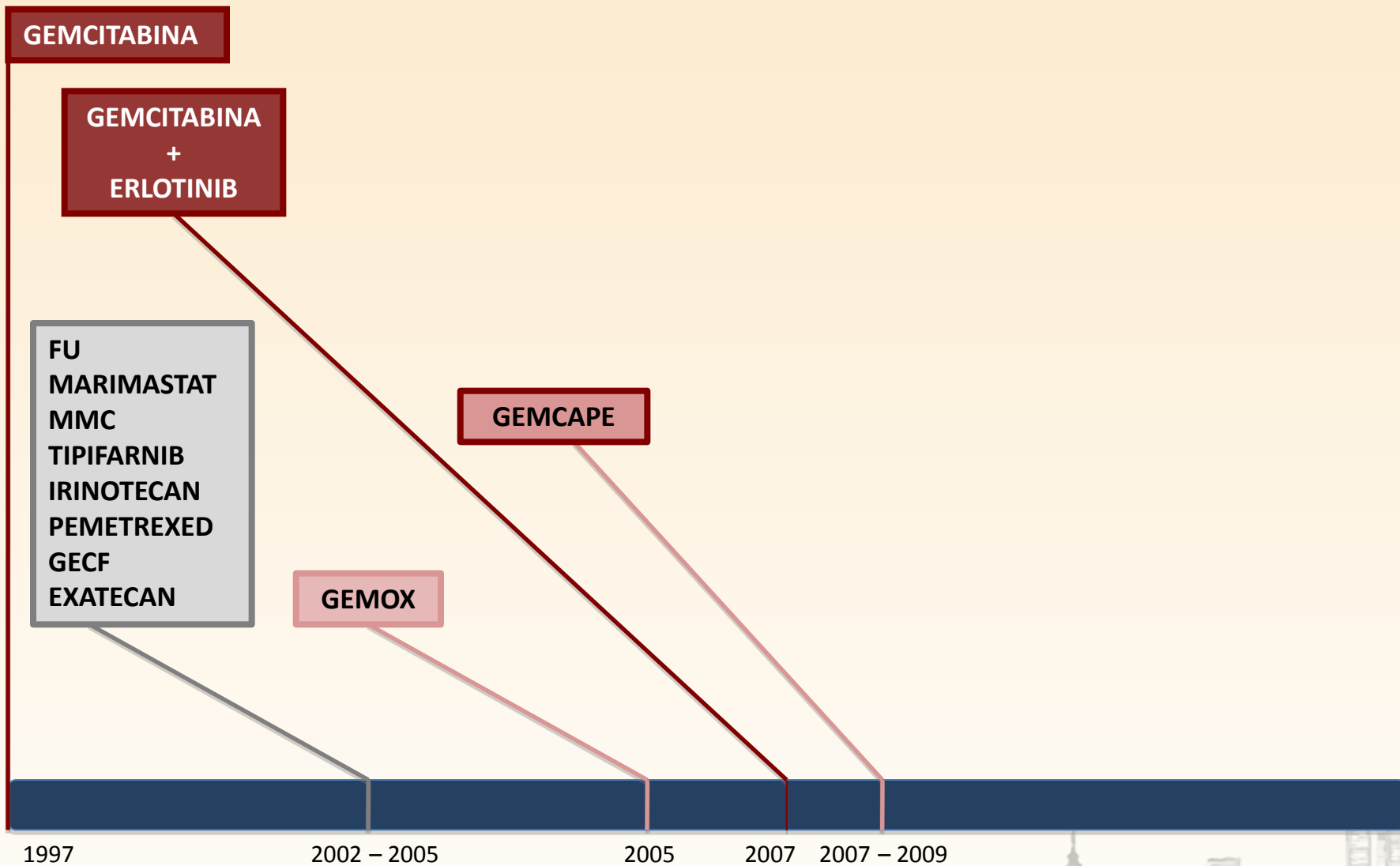
- La supervivencia libre de progresión.

- El escaso beneficio de gemcitabina + erlotinib, frente a gemcitabina y placebo, en términos de supervivencia se obtiene a costa de un incremento de toxicidad no hematológica que impacta en la calidad de vida.

- Gemcitabina + erlotinib es una opción a considerar en el tratamiento en pacientes con cáncer de páncreas metastásico, debiendo mantenerse erlotinib sólo en aquellos casos en los que exista rash ≥ 2 asociado.

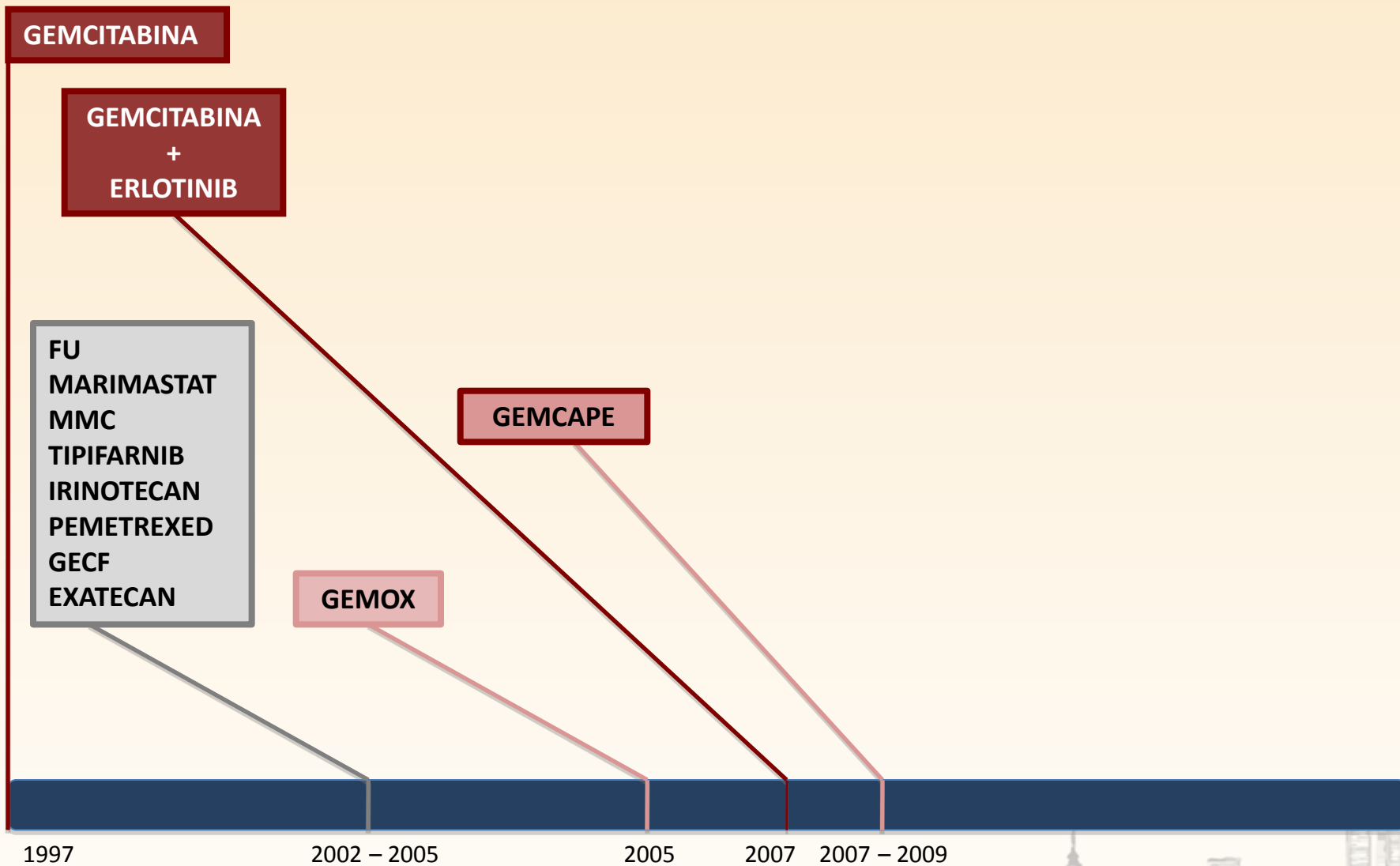


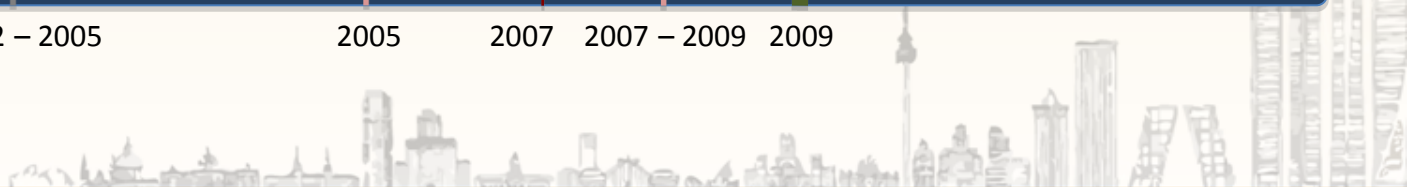
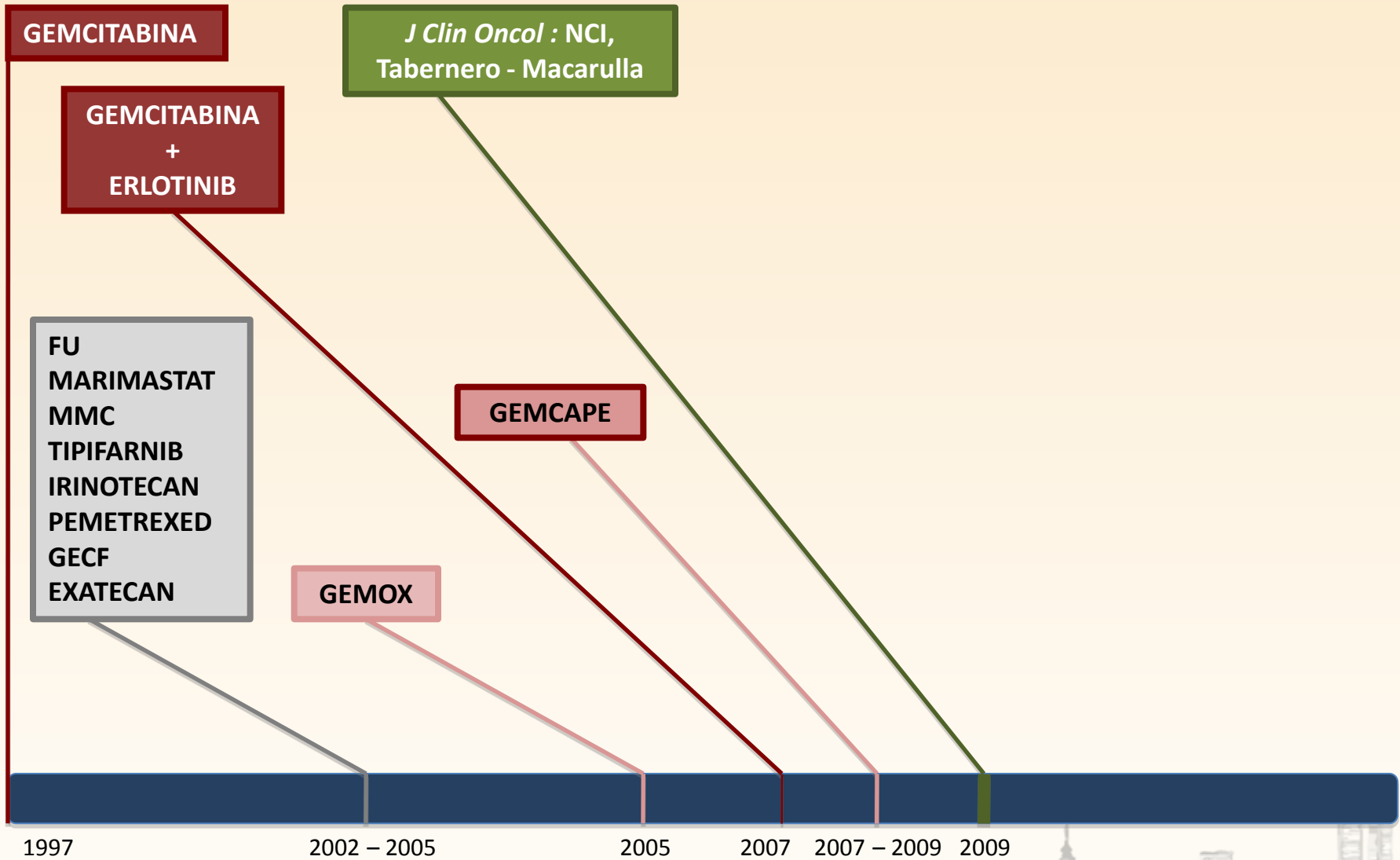


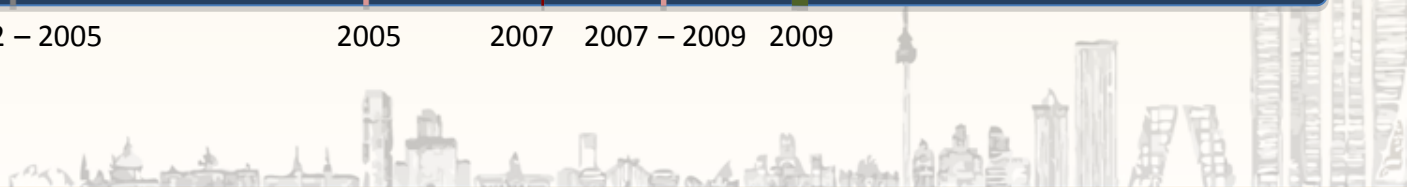
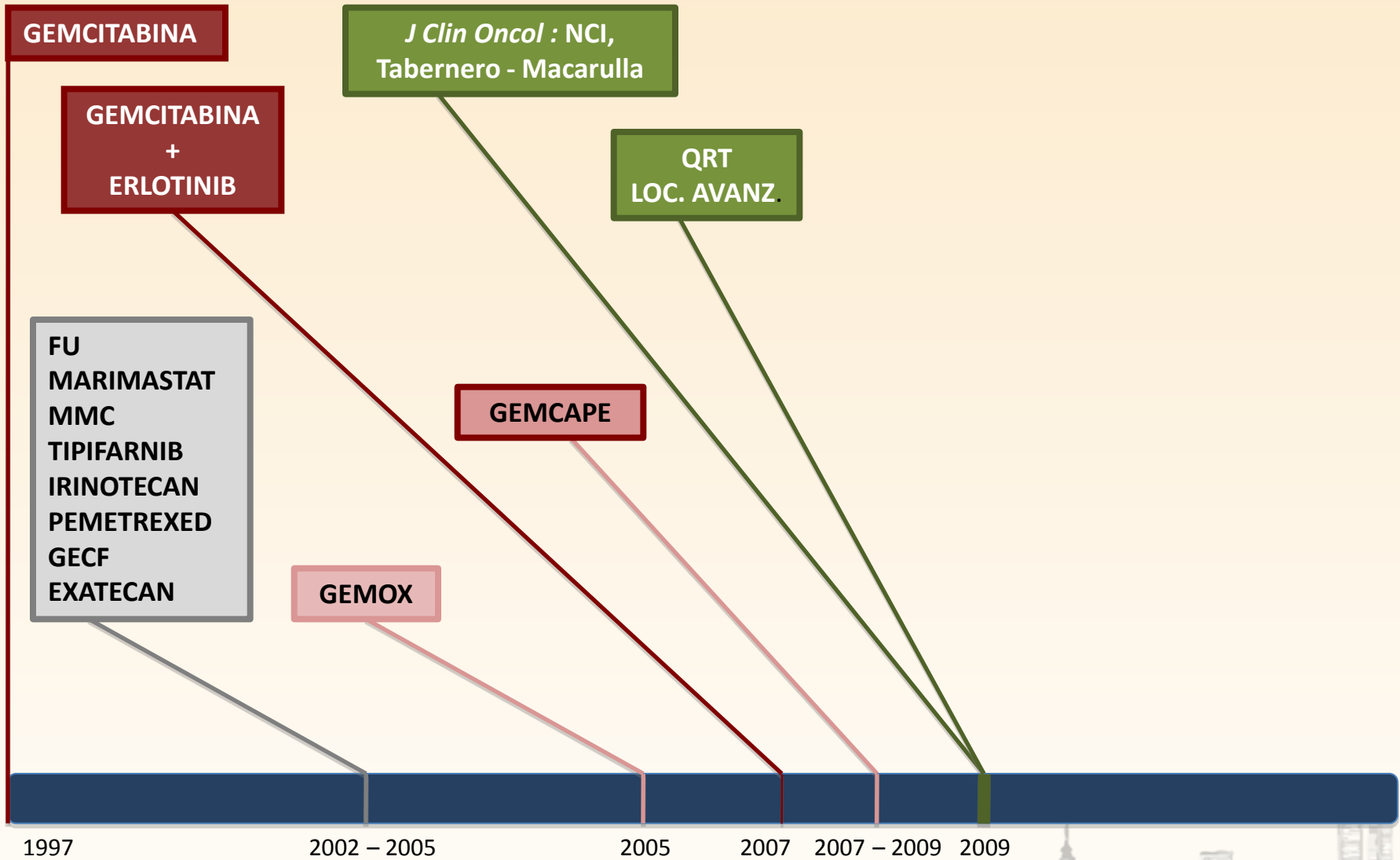


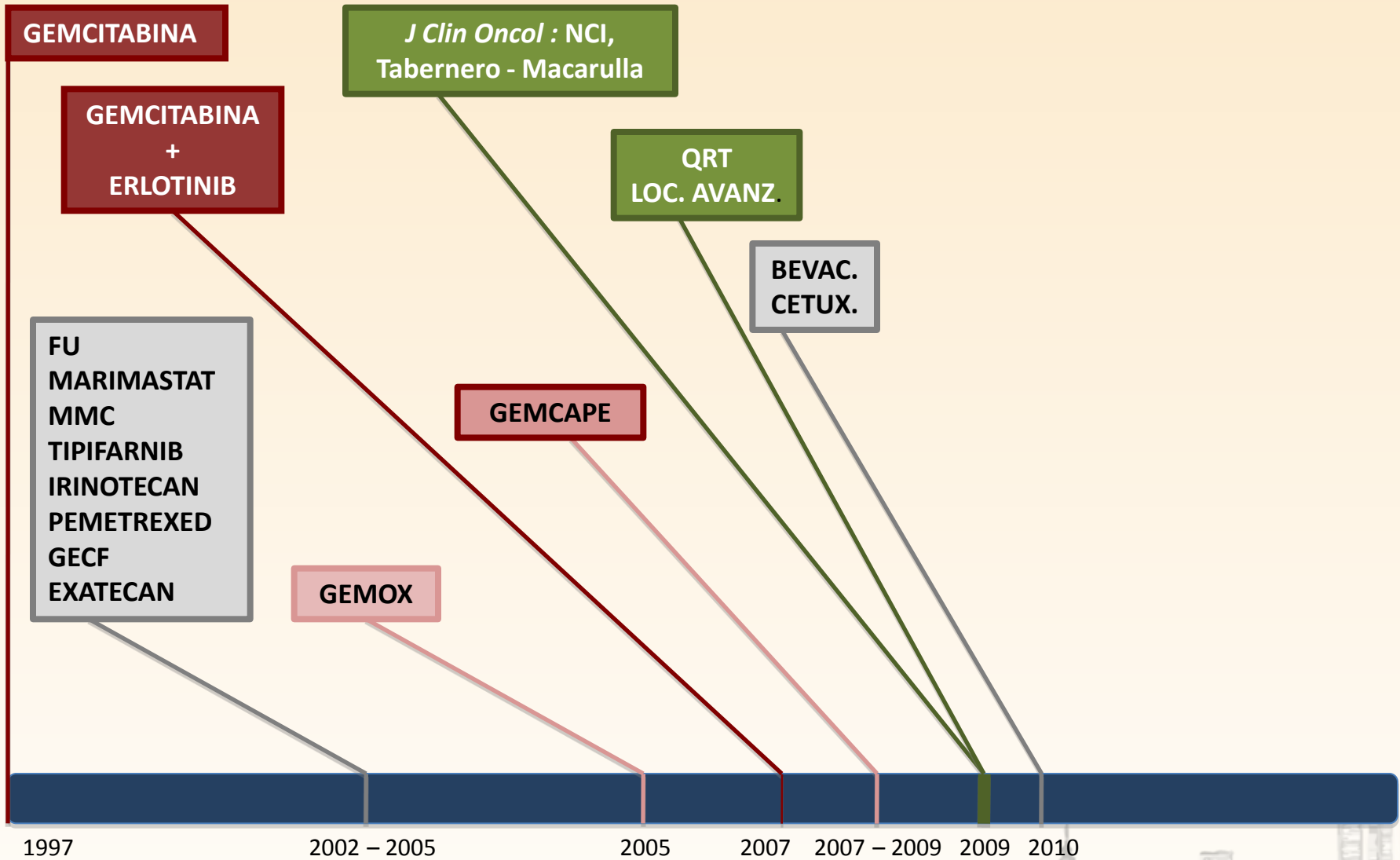
- Introducción
- Punto de partida
- Desarrollo
- **Etapas recientes**
- Estado actual

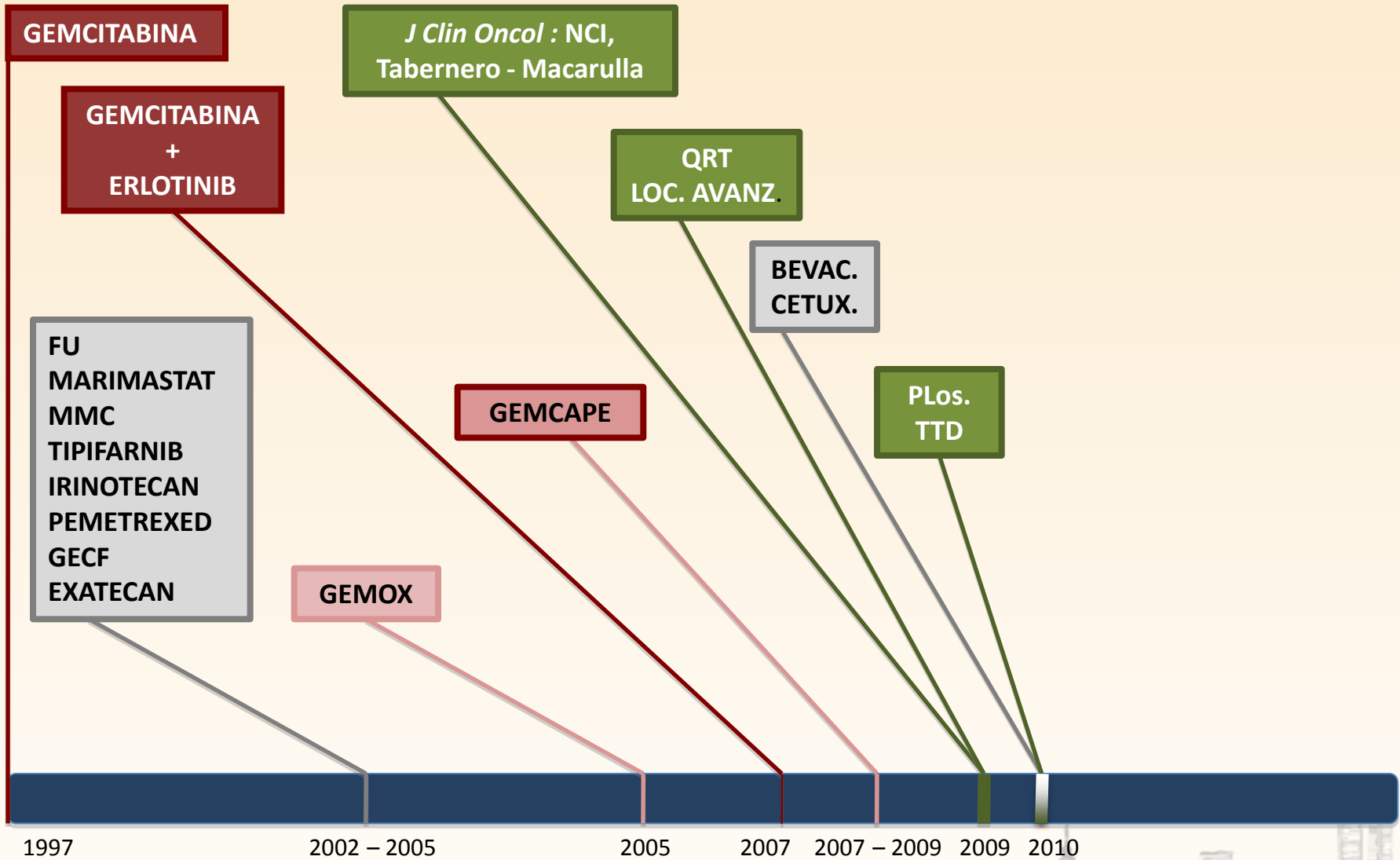


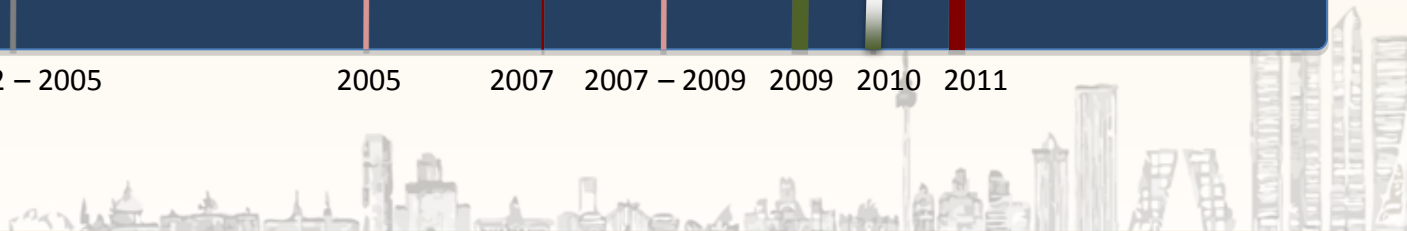
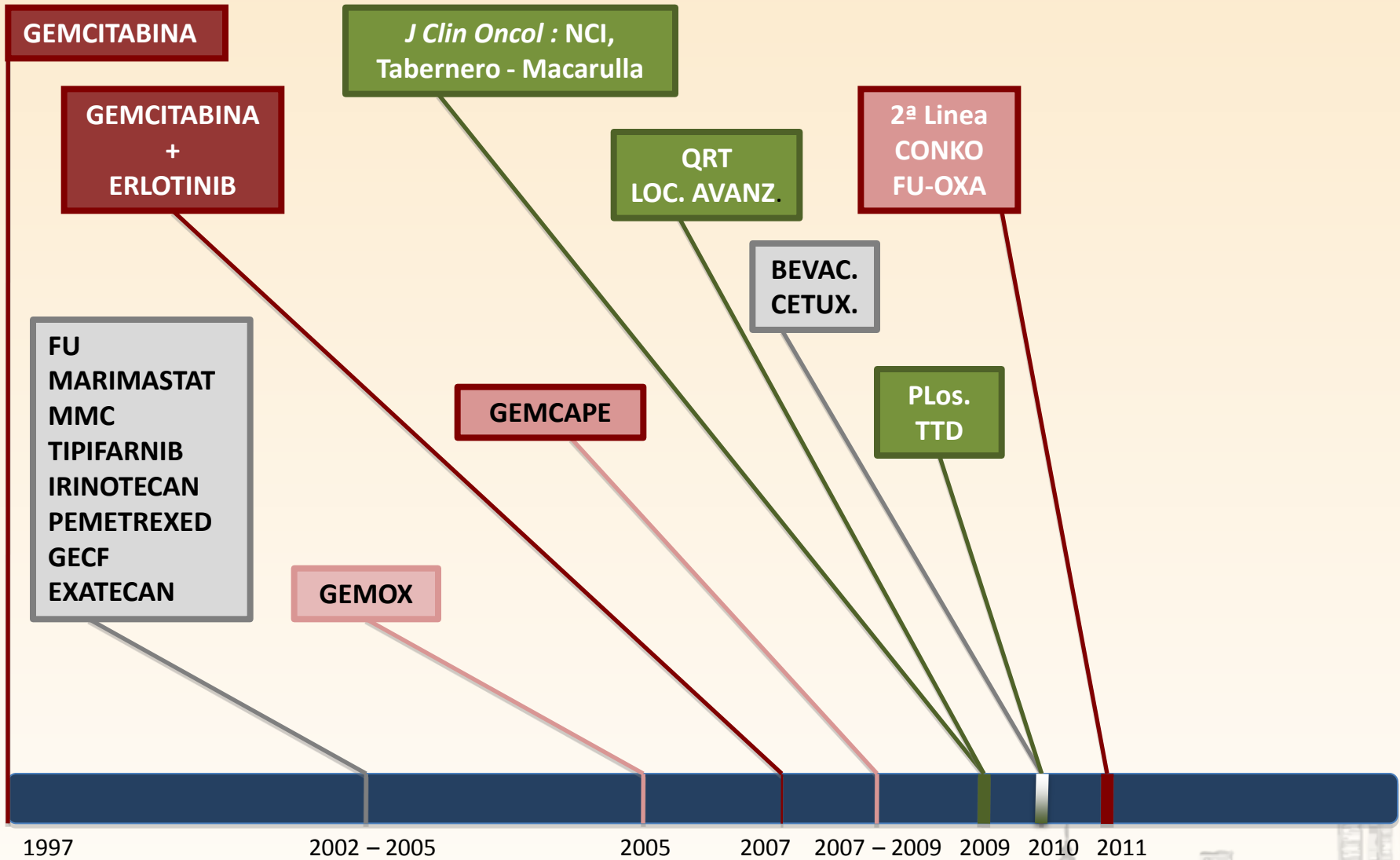


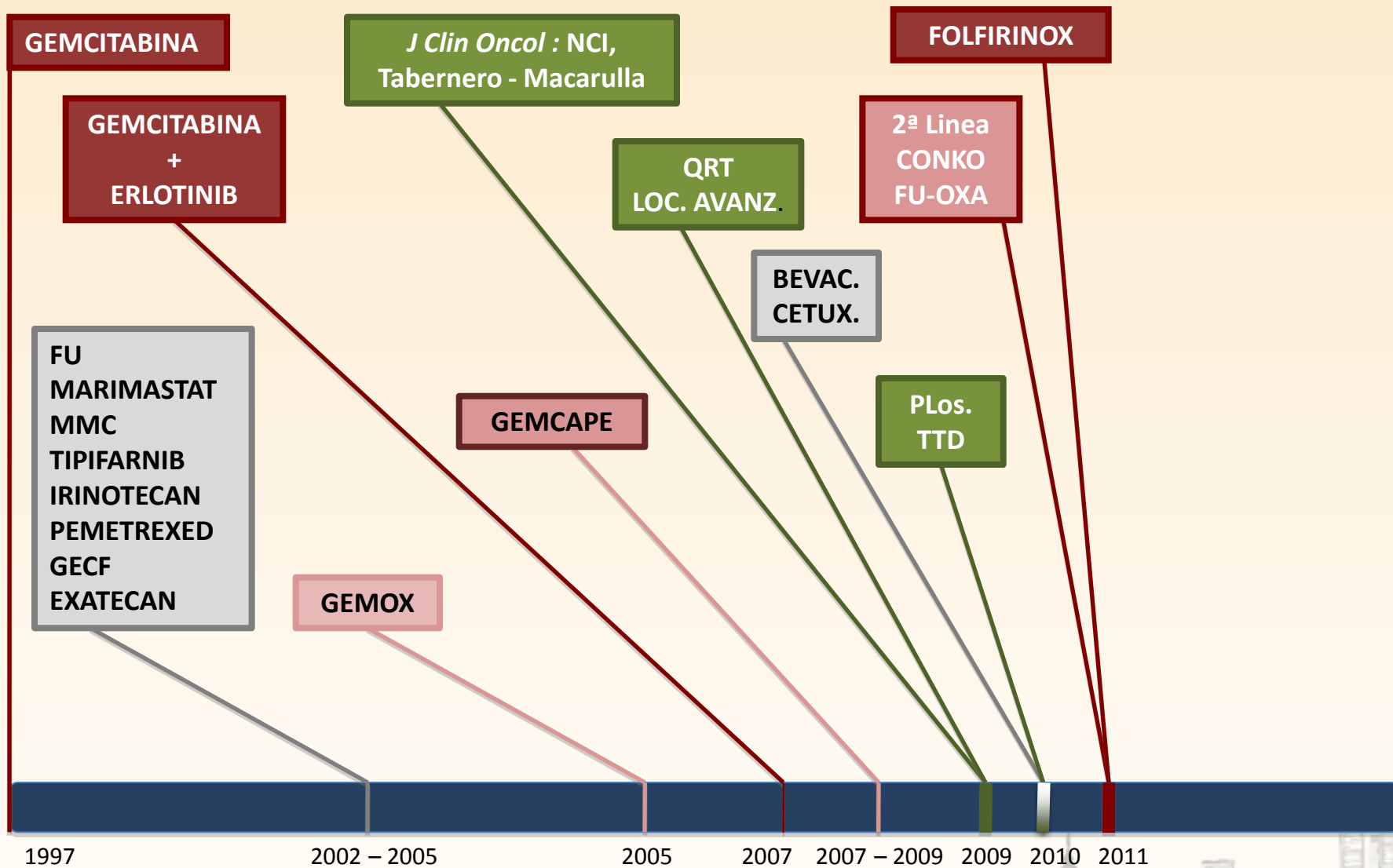




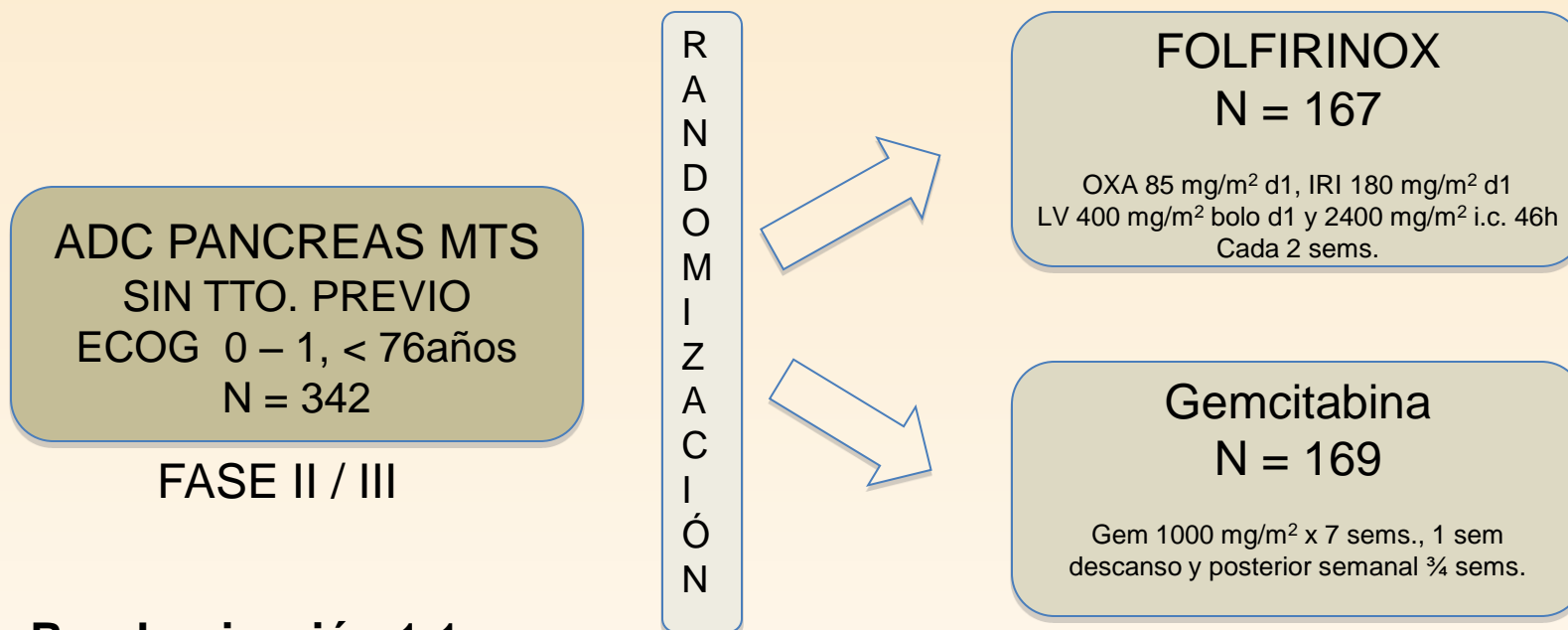








PRODIGE 4 / ACCORD 11



Randomización 1:1.

Estratificación:

- PS 0-1, 2.
- Localización tumor 1º.
- Centro (48)

**Recomendados 6 meses
TAC cada 2 meses**

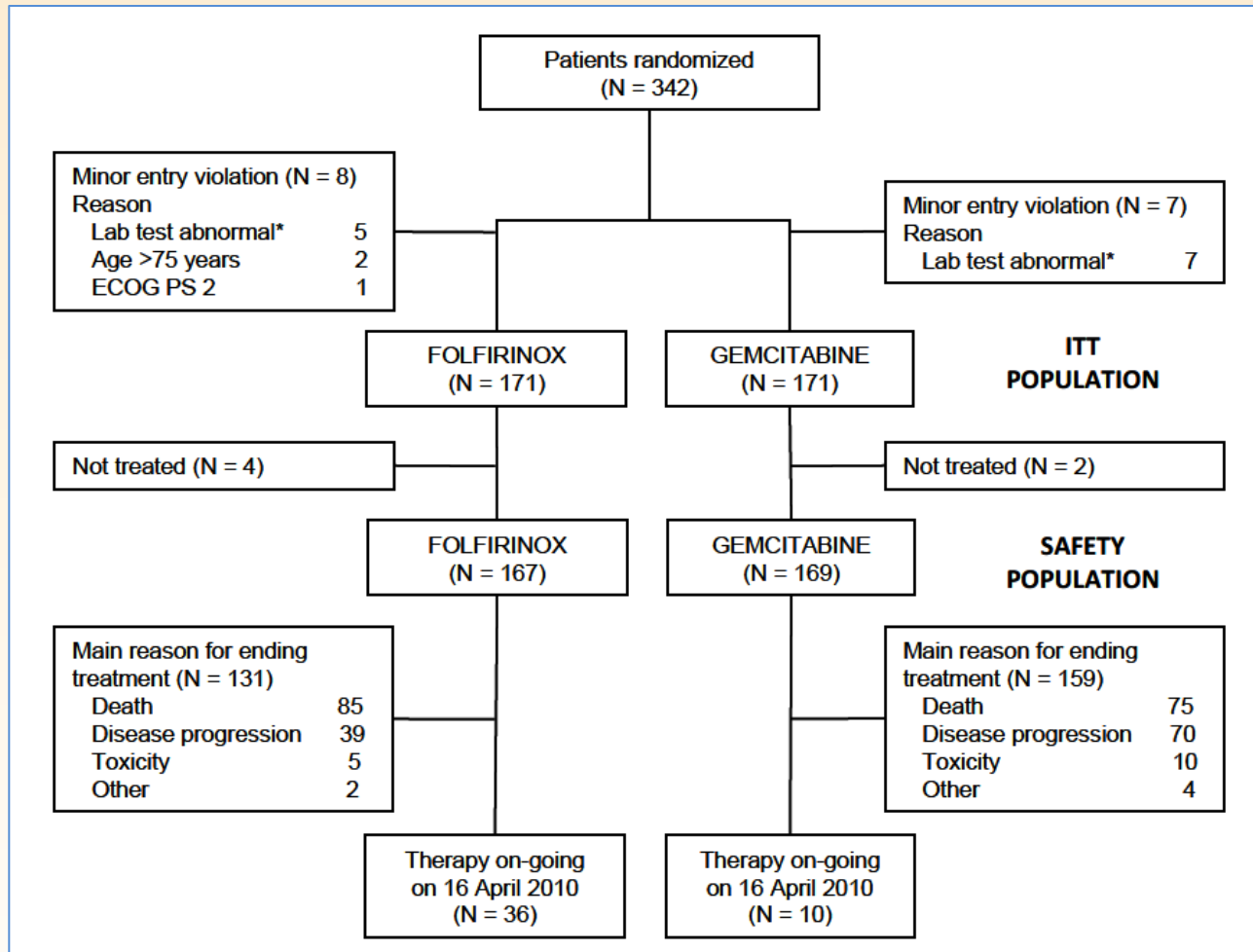
Potencia 80% para detectar ↑ SVG media de
7 a 10 meses (HR 0.70, $\alpha = 0.05$)

Objetivos: 1º: SVG; 2º: SLP, TR, Seguridad, QoL.

Conroy T, et al. N Engl J Med 2011

PRODIGE 4 / ACCORD 11

DESARROLLO DEL ESTUDIO



PRODIGE 4 / ACCORD 11

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Characteristic	FOLFIRINOX (N=171)	Gemcitabine (N=171)
Age — yr		
Median	61	61
Range	25–76	34–75
Sex — no. (%)		
Male	106 (62.0)	105 (61.4)
Female	65 (38.0)	66 (38.6)
ECOG performance status score — no. (%)		
0	64 (37.4)	66 (38.6)
1	106 (61.9)	105 (61.4)
2	1 (0.6)	0
Pancreatic tumor location — no. (%)		
Head	67 (39.2)	63 (36.8)
Body	53 (31.0)	58 (33.9)
Tail	45 (26.3)	45 (26.3)
Multicentric	6 (3.5)	5 (2.9)
Biliary stent — no. (%)		
Yes	27 (15.8)	22 (12.9)
No	144 (84.2)	149 (87.1)

Characteristic	FOLFIRINOX (N=171)	Gemcitabine (N=171)
No. of metastatic sites involved		
Median	2	2
Range	1–6	1–6
Level of carbohydrate antigen 19-9 — no./total no. (%)		
Normal	24/164 (14.6)	23/165 (13.9)
Elevated, <59x ULN	72/164 (43.9)	65/165 (39.4)
Elevated, ≥59x ULN	68/164 (41.5)	77/165 (46.7)
Unknown	7/171 (4.1)	6/171 (3.5)
No. of measurable metastatic sites — no. of patients/total no. (%)		
Liver	149/170 (87.6)	150/171 (87.7)
Pancreas	90/170 (52.9)	91/171 (53.2)
Lymph node	49/170 (28.8)	39/171 (22.8)
Lung	33/170 (19.4)	49/171 (28.7)
Peritoneal	33/170 (19.4)	32/171 (18.7)
Other	18/170 (10.6)	29/171 (17.0)

PRODIGE 4 / ACCORD 11

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Characteristic	FOLFIRINOX (N=171)	Gemcitabine (N=171)
Age — yr		
Median	61	61
Range	25–76	34–75
Sex — no. (%)		
Male	106 (62.0)	105 (61.4)
Female	65 (38.0)	66 (38.6)
ECOG performance status score — no. (%)		
0	64 (37.4)	66 (38.6)
1	106 (61.9)	105 (61.4)
2	1 (0.6)	0
Pancreatic tumor location — no. (%)		
Head	67 (39.2)	63 (36.8)
Body	53 (31.0)	58 (33.9)
Tail	45 (26.3)	45 (26.3)
Multicentric	6 (3.5)	5 (2.9)
Biliary stent — no. (%)		
Yes	27 (15.8)	22 (12.9)
No	144 (84.2)	149 (87.1)

Characteristic	FOLFIRINOX (N=171)	Gemcitabine (N=171)
No. of metastatic sites involved		
Median	2	2
Range	1–6	1–6
Level of carbohydrate antigen 19-9 — no./total no. (%)		
Normal	24/164 (14.6)	23/165 (13.9)
Elevated, <59x ULN	72/164 (43.9)	65/165 (39.4)
Elevated, ≥59x ULN	68/164 (41.5)	77/165 (46.7)
Unknown	7/171 (4.1)	6/171 (3.5)
No. of measurable metastatic sites — no. of patients/total no. (%)		
Liver	149/170 (87.6)	150/171 (87.7)
Pancreas	90/170 (52.9)	91/171 (53.2)
Lymph node	49/170 (28.8)	39/171 (22.8)
Lung	33/170 (19.4)	49/171 (28.7)
Peritoneal	33/170 (19.4)	32/171 (18.7)
Other	18/170 (10.6)	29/171 (17.0)

PRODIGE 4 / ACCORD 11

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Characteristic	FOLFIRINOX (N=171)	Gemcitabine (N=171)
Age — yr		
Median	61	61
Range	25–76	34–75
Sex — no. (%)		
Male	106 (62.0)	105 (61.4)
Female	65 (38.0)	66 (38.6)
ECOG performance status score — no. (%)		
0	64 (37.4)	66 (38.6)
1	106 (61.9)	105 (61.4)
2	1 (0.6)	0
Pancreatic tumor location — no. (%)		
Head	67 (39.2)	63 (36.8)
Body	53 (31.0)	58 (33.9)
Tail	45 (26.3)	45 (26.3)
Multicentric	6 (3.5)	5 (2.9)
Biliary stent — no. (%)		
Yes	27 (15.8)	22 (12.9)
No	144 (84.2)	149 (87.1)

Characteristic	FOLFIRINOX (N=171)	Gemcitabine (N=171)
No. of metastatic sites involved		
Median	2	2
Range	1–6	1–6
Level of carbohydrate antigen 19-9 — no./total no. (%)		
Normal	24/164 (14.6)	23/165 (13.9)
Elevated, <59x ULN	72/164 (43.9)	65/165 (39.4)
Elevated, ≥59x ULN	68/164 (41.5)	77/165 (46.7)
Unknown	7/171 (4.1)	6/171 (3.5)
No. of measurable metastatic sites — no. of patients/total no. (%)		
Liver	149/170 (87.6)	150/171 (87.7)
Pancreas	90/170 (52.9)	91/171 (53.2)
Lymph node	49/170 (28.8)	39/171 (22.8)
Lung	33/170 (19.4)	49/171 (28.7)
Peritoneal	33/170 (19.4)	32/171 (18.7)
Other	18/170 (10.6)	29/171 (17.0)

PRODIGE 4 / ACCORD 11

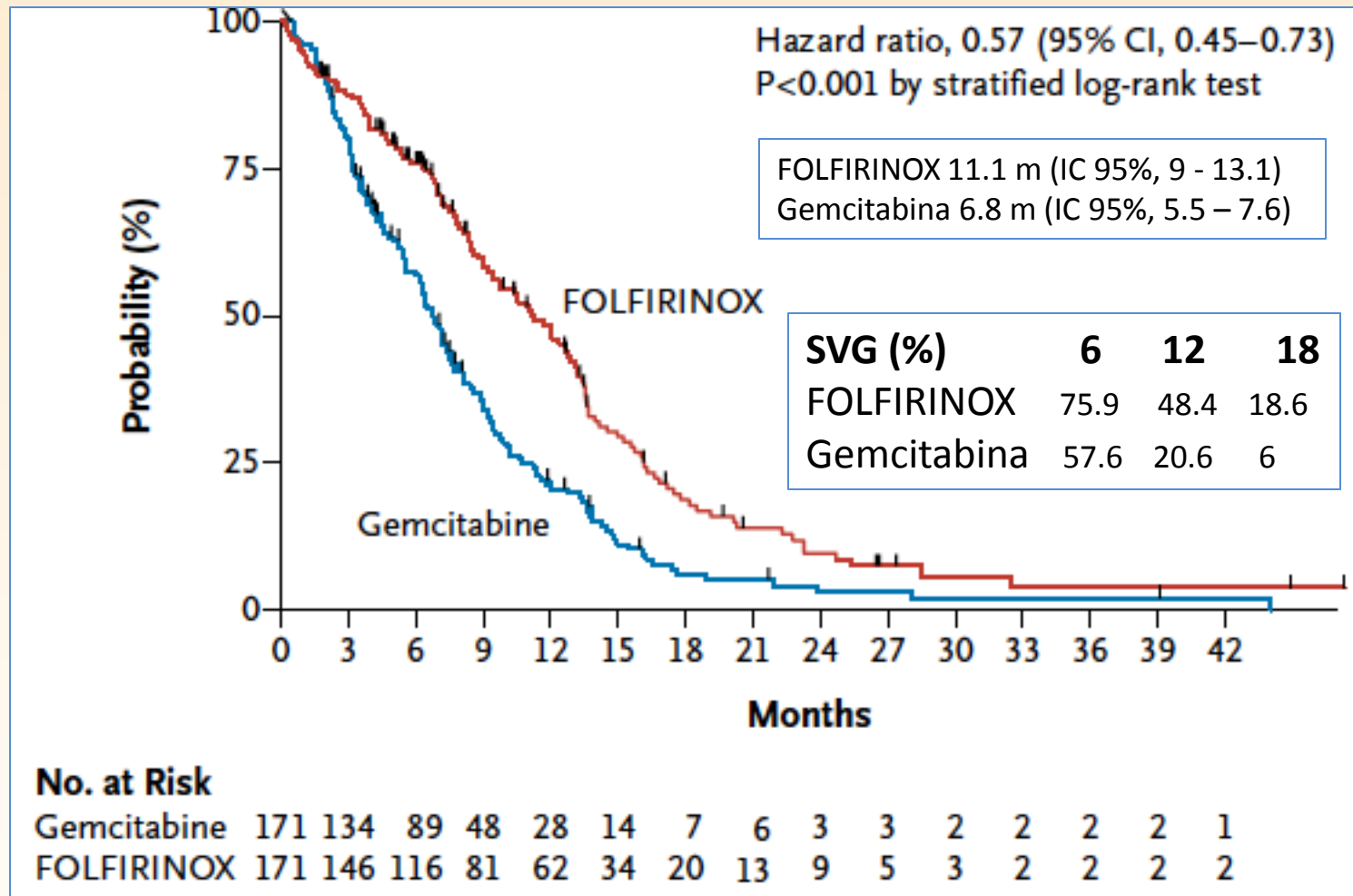
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Characteristic	FOLFIRINOX (N=171)	Gemcitabine (N=171)
Age — yr		
Median	61	61
Range	25–76	34–75
Sex — no. (%)		
Male	106 (62.0)	105 (61.4)
Female	65 (38.0)	66 (38.6)
ECOG performance status score — no. (%)		
0	64 (37.4)	66 (38.6)
1	106 (61.9)	105 (61.4)
2	1 (0.6)	0
Pancreatic tumor location — no. (%)		
Head	67 (39.2)	63 (36.8)
Body	53 (31.0)	58 (33.9)
Tail	45 (26.3)	45 (26.3)
Multicentric	6 (3.5)	5 (2.9)
Biliary stent — no. (%)		
Yes	27 (15.8)	22 (12.9)
No	144 (84.2)	149 (87.1)

Characteristic	FOLFIRINOX (N=171)	Gemcitabine (N=171)
No. of metastatic sites involved		
Median	2	2
Range	1–6	1–6
Level of carbohydrate antigen 19-9 — no./total no. (%)		
Normal	24/164 (14.6)	23/165 (13.9)
Elevated, <59x ULN	72/164 (43.9)	65/165 (39.4)
Elevated, ≥59x ULN	68/164 (41.5)	77/165 (46.7)
Unknown	7/171 (4.1)	6/171 (3.5)
No. of measurable metastatic sites — no. of patients/total no. (%)		
Liver	149/170 (87.6)	150/171 (87.7)
Pancreas	90/170 (52.9)	91/171 (53.2)
Lymph node	49/170 (28.8)	39/171 (22.8)
Lung	33/170 (19.4)	49/171 (28.7)
Peritoneal	33/170 (19.4)	32/171 (18.7)
Other	18/170 (10.6)	29/171 (17.0)

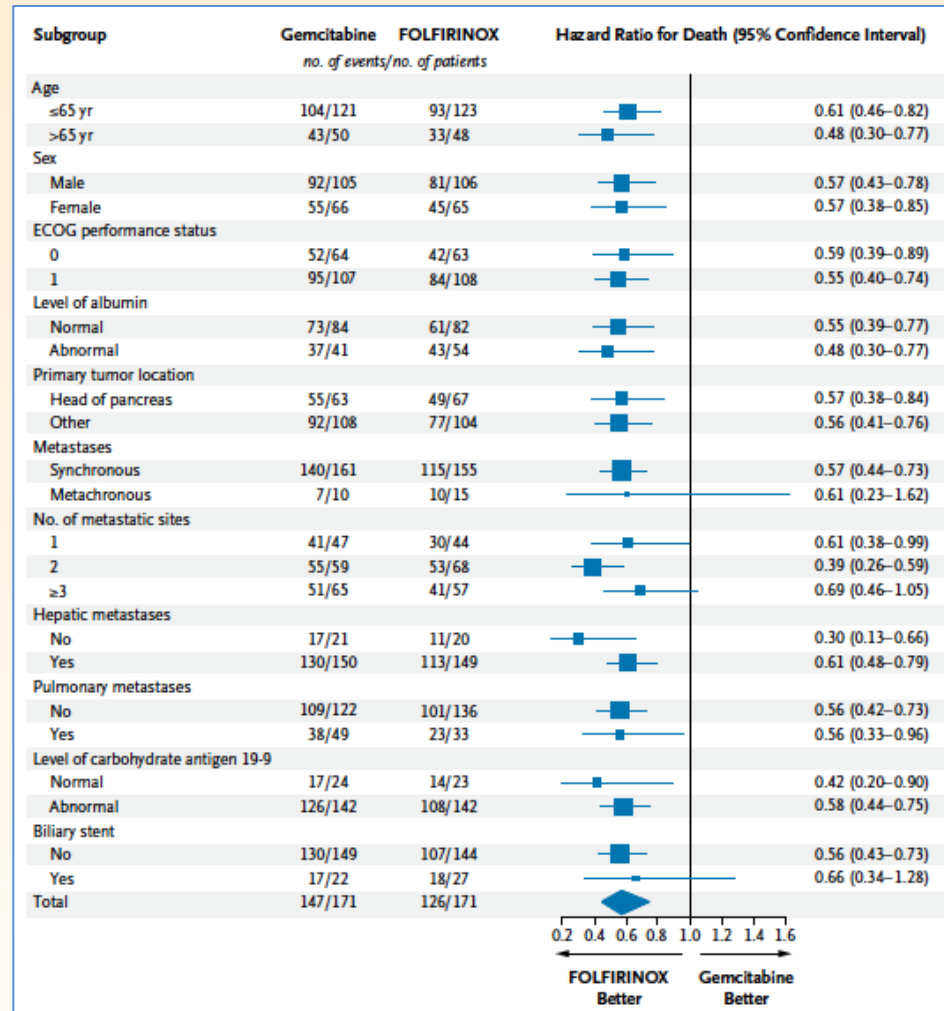
PRODIGE 4 / ACCORD 11

EFICACIA: SVG



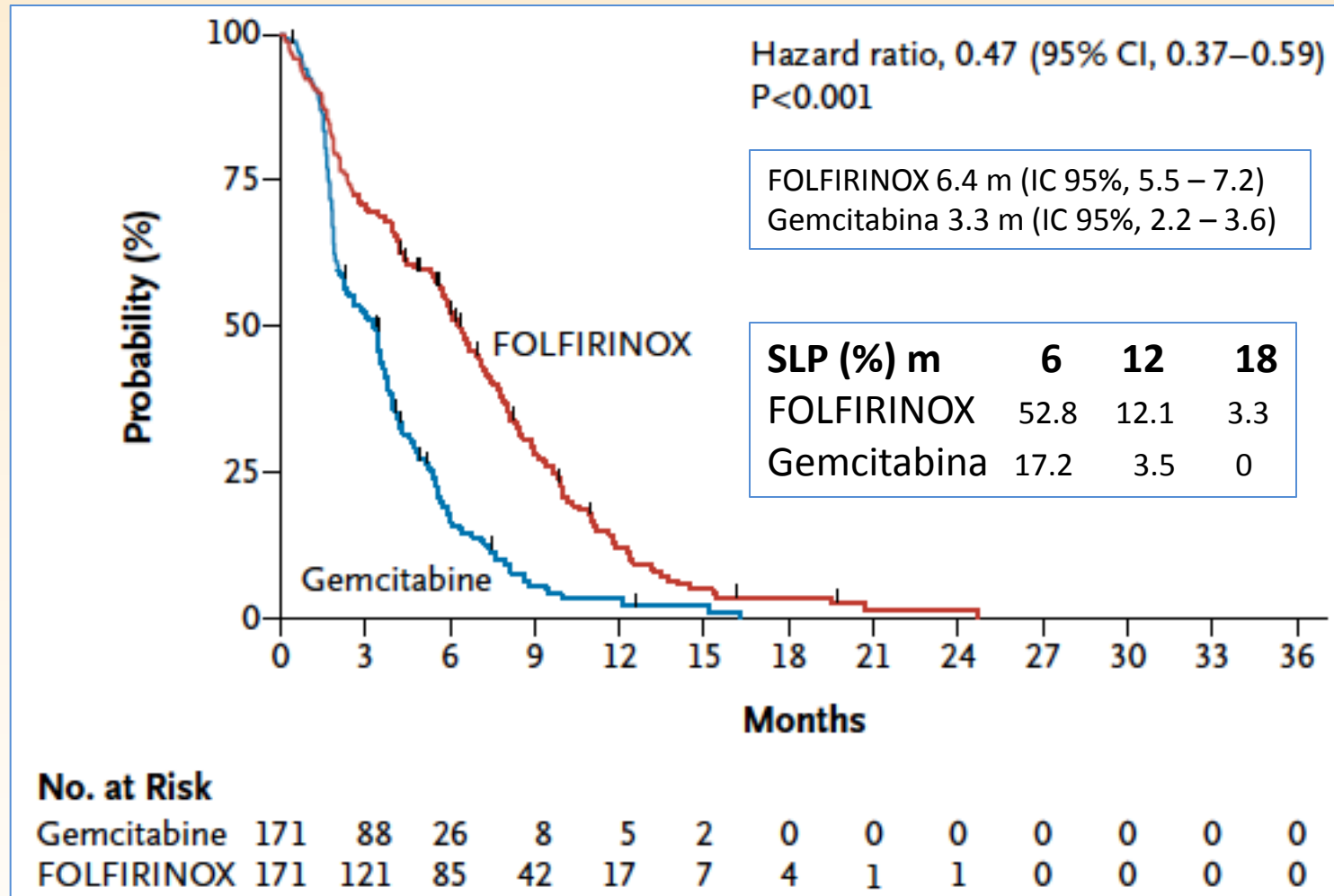
PRODIGE 4 / ACCORD 11

EFICACIA: SVG – ANÁLISIS DE SUBGRUPOS



PRODIGE 4 / ACCORD 11

EFICACIA: SLP



PRODIGE 4 / ACCORD 11

EFICACIA: TR

Variable	FOLFIRINOX (N=171)	Gemcitabine (N=171)	P Value
Response — no. (%)			
Complete response	1 (0.6)	0	
Partial response	53 (31.0)	16 (9.4)	
Stable disease	66 (38.6)	71 (41.5)	
Progressive disease	26 (15.2)	59 (34.5)	
Could not be evaluated	25 (14.6)	25 (14.6)	
Rate of objective response†			<0.001
No. (%)	54 (31.6)	16 (9.4)	
95% CI	24.7–39.1	5.4–14.7	
Rate of disease control‡			<0.001
No. (%)	120 (70.2)	87 (50.9)	
95% CI	62.7–76.9	43.1–58.6	
Response duration — mo			0.57
Median	5.9	3.9	
95% CI	4.9–7.1	3.1–7.1	

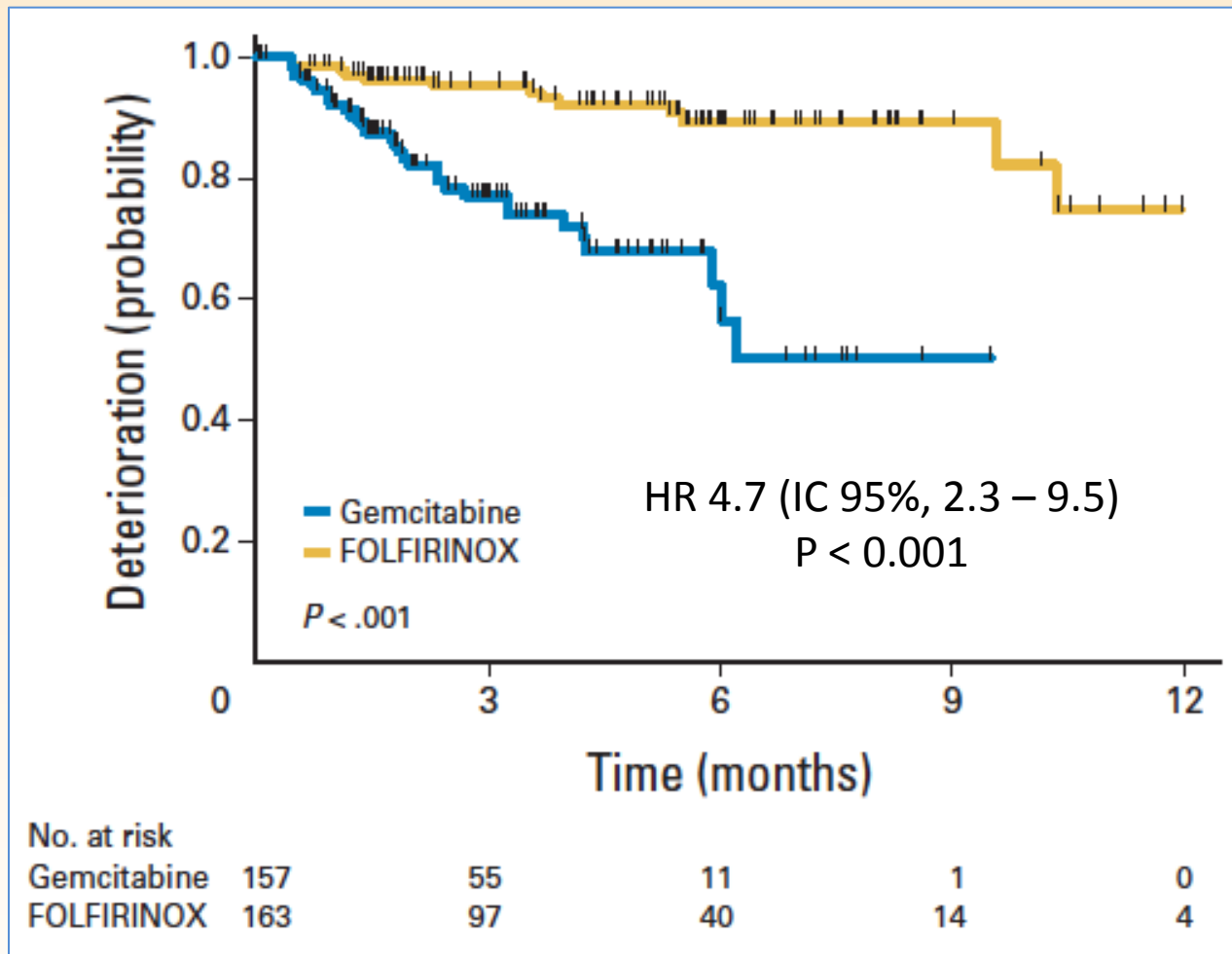
PRODIGE 4 / ACCORD 11

SEGURIDAD: EFECTOS ADVERSOS G 3/4 EN MÁS DEL 5%

Event	FOLFIRINOX (N= 171) <i>no. of patients/total no. (%)</i>	Gemcitabine (N= 171) <i>no. of patients/total no. (%)</i>	P Value
Hematologic			
Neutropenia	75/164 (45.7)	35/167 (21.0)	<0.001
Febrile neutropenia	9/166 (5.4)	2/169 (1.2)	0.03
Thrombocytopenia	15/165 (9.1)	6/168 (3.6)	0.04
Anemia	13/166 (7.8)	10/168 (6.0)	NS
Nonhematologic			
Fatigue	39/165 (23.6)	30/169 (17.8)	NS
Vomiting	24/166 (14.5)	14/169 (8.3)	NS
Diarrhea	21/165 (12.7)	3/169 (1.8)	<0.001
Sensory neuropathy	15/166 (9.0)	0/169	<0.001
Elevated level of alanine aminotransferase	12/165 (7.3)	35/168 (20.8)	<0.001
Thromboembolism	11/166 (6.6)	7/169 (4.1)	NS

PRODIGE 4 / ACCORD 11

CALIDAD DE VIDA



PRODIGE 4 / ACCORD 11

CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer de páncreas metastásico y ECOG 0-1 la combinación de FOLFIRINOX, frente a la gemcitabina, consiguió aumentar de forma clínica y estadísticamente significativa:

- La supervivencia global.
- La supervivencia libre de progresión.
- La tasa de respuestas.



CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer de páncreas metastásico y ECOG 0-1 la combinación de FOLFIRINOX, frente a la gemcitabina, consiguió aumentar de forma clínica estadísticamente significativa:

- La supervivencia global.
- La supervivencia libre de progresión.
- La tasa de respuestas.

El beneficio de FOLFIRINOX, frente a gemcitabina, en términos de supervivencia y tasa de respuestas se obtiene a costa de un incremento clínica y estadísticamente significativo de toxicidad hematológica y no hematológica.



PRODIGE 4 / ACCORD 11

CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer de páncreas metastásico y ECOG 0-1 la combinación de FOLFIRINOX, frente a la gemcitabina, consiguió aumentar de forma clínica estadísticamente significativa:

- La supervivencia global.
- La supervivencia libre de progresión.
- La tasa de respuestas.

-El beneficio de FOLFIRINOX, frente a gemcitabina, en términos de supervivencia y tasa de respuestas se obtiene a costa de un incremento clínica y estadísticamente significativo de toxicidad hematológica y no hematológica.

El tratamiento con FOLFIRINOX, frente al de gemcitabina, retrasa el deterioro en la salud y en la calidad de vida de los pacientes de forma clínica y estadísticamente significativa.



CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer de páncreas metastásico y ECOG 0-1 la combinación de FOLFIRINOX, frente a la gemcitabina, consiguió aumentar de forma clínica estadísticamente significativa:

- La supervivencia global.
- La supervivencia libre de progresión.
- La tasa de respuestas.

-El beneficio de FOLFIRINOX, frente a gemcitabina, en términos de supervivencia y tasa de respuestas se obtiene a costa de un incremento clínica y estadísticamente significativo de toxicidad hematológica y no hematológica.

-El tratamiento con FOLFIRINOX, frente al de gemcitabina, retrasa el deterioro en la salud y en la calidad de vida de los pacientes de forma clínica y estadísticamente significativa.

FOLFIRINOX es una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de páncreas metastásico y buen estado general.



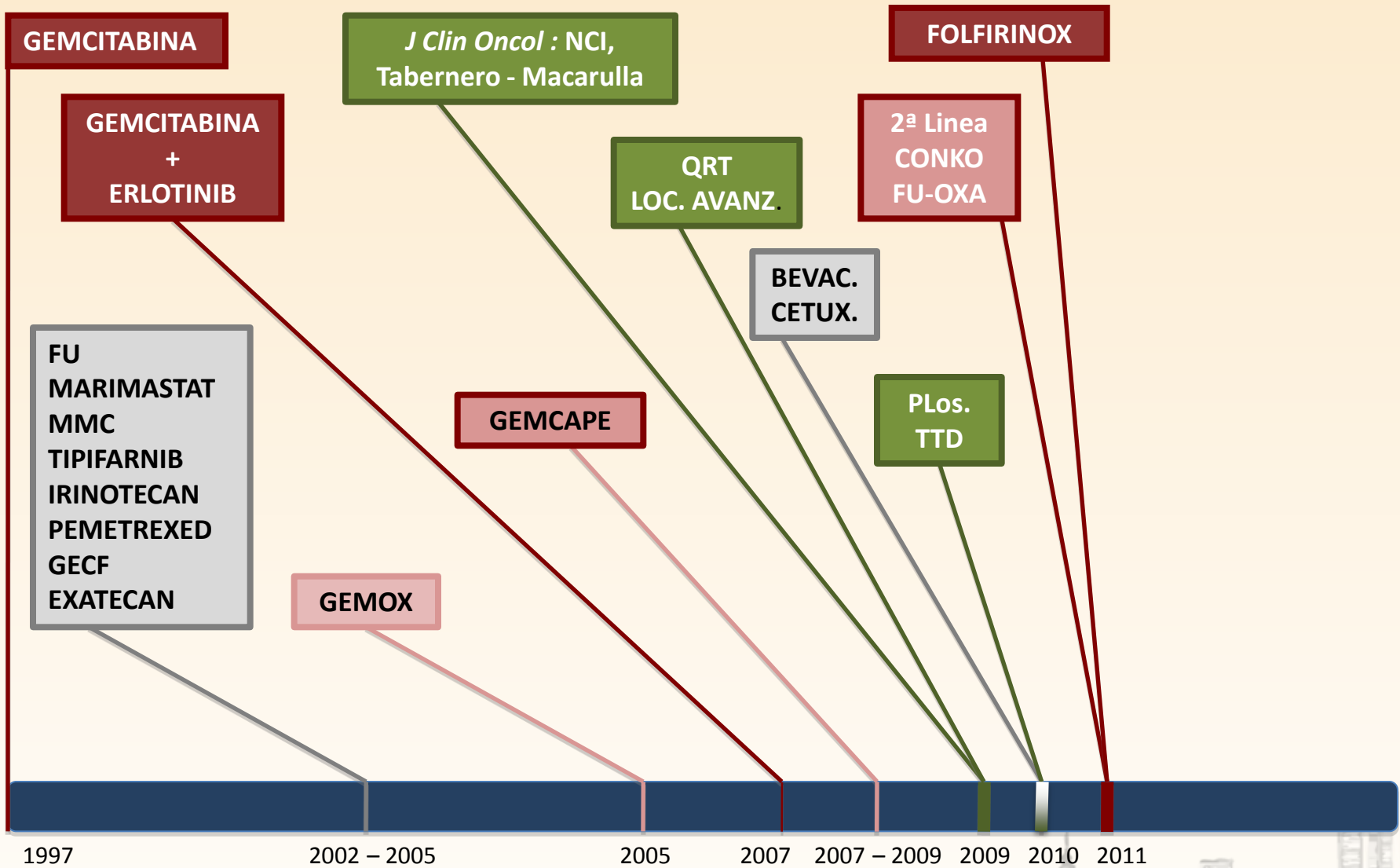
Población seleccionada¹:

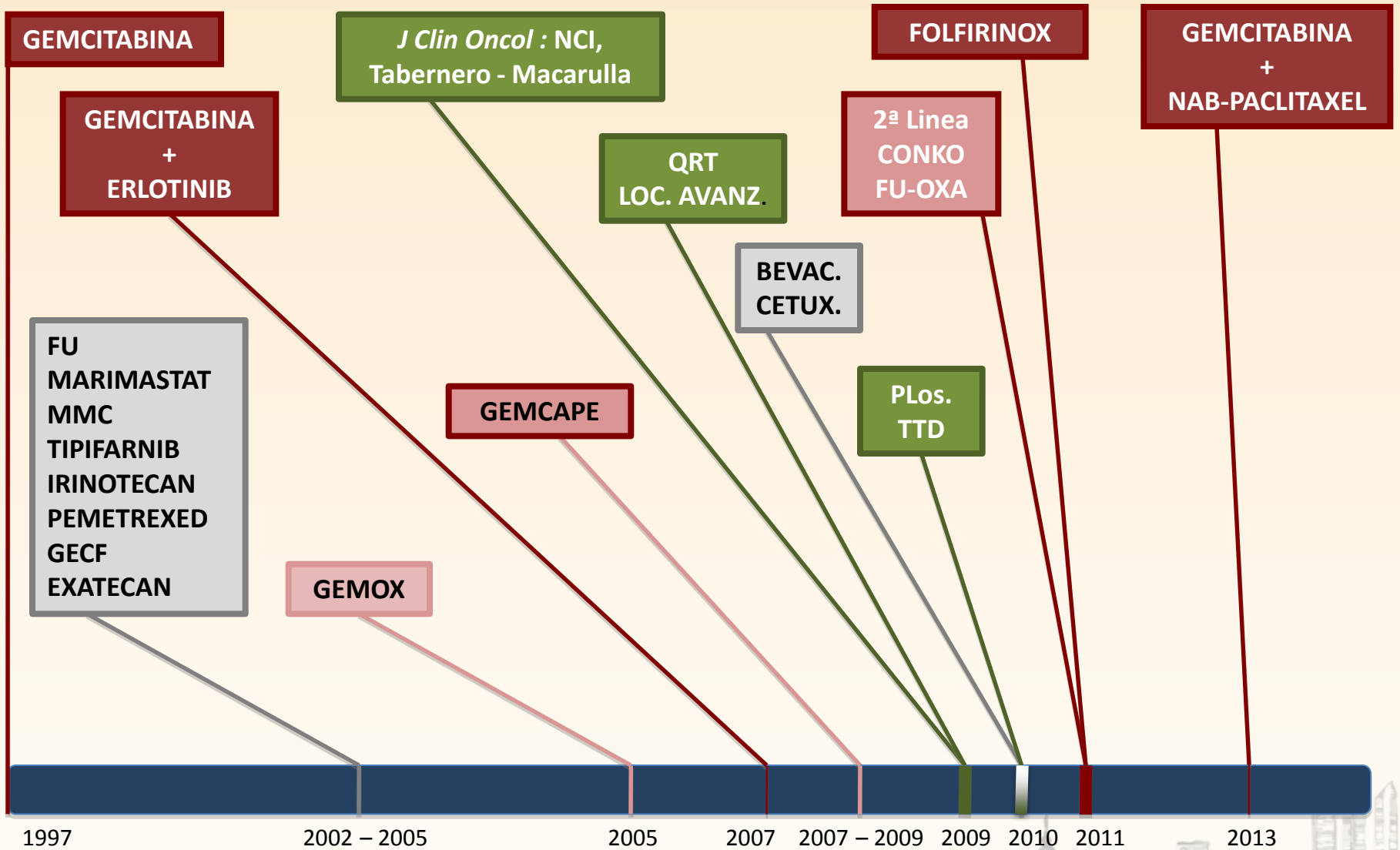
- Fase II / III.
- Criterios de inclusión.
- Representatividad de la enfermedad.

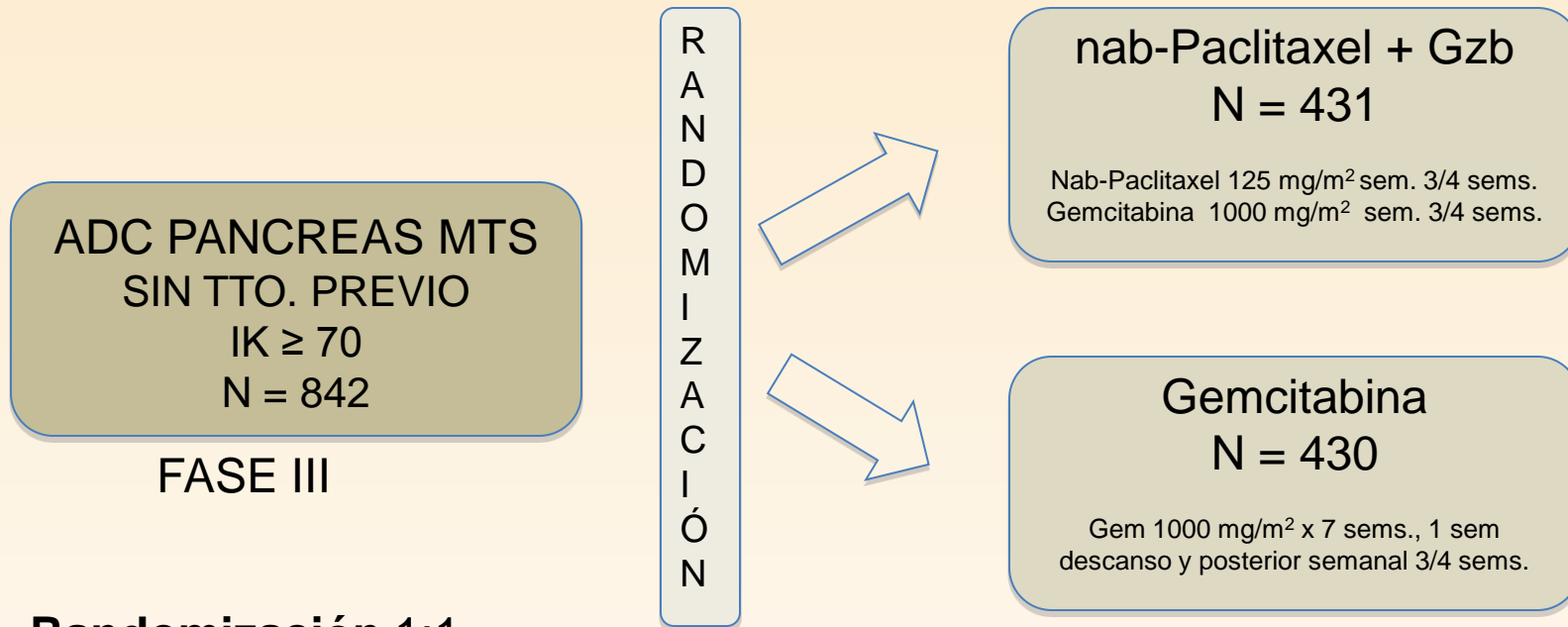
Toxicidad.

- Esquemas modificados sin evidencia del impacto en la eficacia²⁻⁶.
- Farmacogenómica (UGT 1A1)⁷.

Esquema coste – eficaz⁸.







Randomización 1:1.

Estratificación:

- IK
- Región (151 centros).
- MTS hepáticas.

**Recomendados hasta PE
TAC cada 2 meses**

Potencia 90% para detectar SVG.
HR 0.769 ($\alpha=0.049$)

Objetivos: 1º: SVG; 2º: SLP, TR (indep), Seguridad.

Von Hoff DD, et al. N Engl J Med 2013

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Characteristic	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N=431)	Gemcitabine Alone (N=430)	Total (N=861)
Age			
No. of yr			
Median	62	63	63
Range	27-86	32-88	27-88
Distribution — no. (%)			
<65 yr	254 (59)	242 (56)	496 (58)
≥65 yr	177 (41)	188 (44)	365 (42)
Sex — no. (%)			
Female	186 (43)	173 (40)	359 (42)
Male	245 (57)	257 (60)	502 (58)
Race or ethnic group — no. (%)†			
Asian	8 (2)	9 (2)	17 (2)
Black	16 (4)	16 (4)	32 (4)
White	378 (88)	375 (87)	753 (87)
Hispanic	25 (6)	26 (6)	51 (6)
Other	4 (1)	4 (1)	8 (1)
Region — no. (%)			
Australia	61 (14)	59 (14)	120 (14)
Eastern Europe	64 (15)	62 (14)	126 (15)
North America	268 (62)	271 (63)	539 (63)
Western Europe	38 (9)	38 (9)	76 (9)
Karnofsky performance-status score — no./total no. (%)‡			
100	69/429 (16)	69/429 (16)	138/858 (16)
90	179/429 (42)	199/429 (46)	378/858 (44)
80	149/429 (35)	128/429 (30)	277/858 (32)
70	30/429 (7)	33/429 (8)	63/858 (7)
60	2/429 (<1)	0/429	2/858 (<1)

Characteristic	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N=431)	Gemcitabine Alone (N=430)	Total (N=861)
Pancreatic tumor location — no. (%)			
Head	191 (44)	180 (42)	371 (43)
Body	132 (31)	136 (32)	268 (31)
Tail	105 (24)	110 (26)	215 (25)
Unknown	3 (1)	4 (1)	7 (1)
Site of metastatic disease — no. (%)			
Liver	365 (85)	360 (84)	725 (84)
Lung	153 (35)	184 (43)	337 (39)
Peritoneum	19 (4)	10 (2)	29 (3)
No. of metastatic sites — no. (%)			
1	33 (8)	21 (5)	54 (6)
2	202 (47)	206 (48)	408 (47)
3	136 (32)	140 (33)	276 (32)
>3	60 (14)	63 (15)	123 (14)
Level of carbohydrate antigen 19-9 — no./total no. (%)			
Normal§	60/379 (16)	56/371 (15)	116/750 (15)
ULN to <59x ULN	122/379 (32)	120/371 (32)	242/750 (32)
≥59x ULN	197/379 (52)	195/371 (53)	392/750 (52)
Carbohydrate antigen 19-9 — U/ml¶			
Median	2293.7	2759.2	2469.7
Range	1.9-6,159,233.0	0.3-12,207,654.2	0.3-12,207,654.2
Previous therapy — no. (%)			
Radiation therapy	19 (4)	11 (3)	30 (3)
Chemotherapy	23 (5)	12 (3)	35 (4)
Whipple procedure	32 (7)	30 (7)	62 (7)
Biliary stent	80 (19)	68 (16)	148 (17)

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Characteristic	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N=431)	Gemcitabine Alone (N=430)	Total (N=861)
Age			
No. of yr			
Median	62	63	63
Range	27-86	32-88	27-88
Distribution — no. (%)			
<65 yr	254 (59)	242 (56)	496 (58)
≥65 yr	177 (41)	188 (44)	365 (42)
Sex — no. (%)			
Female	186 (43)	173 (40)	359 (42)
Male	245 (57)	257 (60)	502 (58)
Race or ethnic group — no. (%)†			
Asian	8 (2)	9 (2)	17 (2)
Black	16 (4)	16 (4)	32 (4)
White	378 (88)	375 (87)	753 (87)
Hispanic	25 (6)	26 (6)	51 (6)
Other	4 (1)	4 (1)	8 (1)
Region — no. (%)			
Australia	61 (14)	59 (14)	120 (14)
Eastern Europe	64 (15)	62 (14)	126 (15)
North America	268 (62)	271 (63)	539 (63)
Western Europe	38 (9)	38 (9)	76 (9)
Karnofsky performance-status score — no./total no. (%)‡			
100	69/429 (16)	69/429 (16)	138/858 (16)
90	179/429 (42)	199/429 (46)	378/858 (44)
80	149/429 (35)	128/429 (30)	277/858 (32)
70	30/429 (7)	33/429 (8)	63/858 (7)
60	2/429 (<1)	0/429	2/858 (<1)

Characteristic	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N=431)	Gemcitabine Alone (N=430)	Total (N=861)
Pancreatic tumor location — no. (%)			
Head	191 (44)	180 (42)	371 (43)
Body	132 (31)	136 (32)	268 (31)
Tail	105 (24)	110 (26)	215 (25)
Unknown	3 (1)	4 (1)	7 (1)
Site of metastatic disease — no. (%)			
Liver	365 (85)	360 (84)	725 (84)
Lung	153 (35)	184 (43)	337 (39)
Peritoneum	19 (4)	10 (2)	29 (3)
No. of metastatic sites — no. (%)			
1	33 (8)	21 (5)	54 (6)
2	202 (47)	206 (48)	408 (47)
3	136 (32)	140 (33)	276 (32)
>3	60 (14)	63 (15)	123 (14)
Level of carbohydrate antigen 19-9 — no./total no. (%)			
Normal§	60/379 (16)	56/371 (15)	116/750 (15)
ULN to <59x ULN	122/379 (32)	120/371 (32)	242/750 (32)
≥59x ULN	197/379 (52)	195/371 (53)	392/750 (52)
Carbohydrate antigen 19-9 — U/ml¶			
Median	2293.7	2759.2	2469.7
Range	1.9-6,159,233.0	0.3-12,207,654.2	0.3-12,207,654.2
Previous therapy — no. (%)			
Radiation therapy	19 (4)	11 (3)	30 (3)
Chemotherapy	23 (5)	12 (3)	35 (4)
Whipple procedure	32 (7)	30 (7)	62 (7)
Biliary stent	80 (19)	68 (16)	148 (17)

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Characteristic	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N=431)	Gemcitabine Alone (N=430)	Total (N=861)
Age			
No. of yr			
Median	62	63	63
Range	27-86	32-88	27-88
Distribution — no. (%)			
<65 yr	254 (59)	242 (56)	496 (58)
≥65 yr	177 (41)	188 (44)	365 (42)
Sex — no. (%)			
Female	186 (43)	173 (40)	359 (42)
Male	245 (57)	257 (60)	502 (58)
Race or ethnic group — no. (%)†			
Asian	8 (2)	9 (2)	17 (2)
Black	16 (4)	16 (4)	32 (4)
White	378 (88)	375 (87)	753 (87)
Hispanic	25 (6)	26 (6)	51 (6)
Other	4 (1)	4 (1)	8 (1)
Region — no. (%)			
Australia	61 (14)	59 (14)	120 (14)
Eastern Europe	64 (15)	62 (14)	126 (15)
North America	268 (62)	271 (63)	539 (63)
Western Europe	38 (9)	38 (9)	76 (9)
Karnofsky performance-status score — no./total no. (%)‡			
100	69/429 (16)	69/429 (16)	138/858 (16)
90	179/429 (42)	199/429 (46)	378/858 (44)
80	149/429 (35)	128/429 (30)	277/858 (32)
70	30/429 (7)	33/429 (8)	63/858 (7)
60	2/429 (<1)	0/429	2/858 (<1)

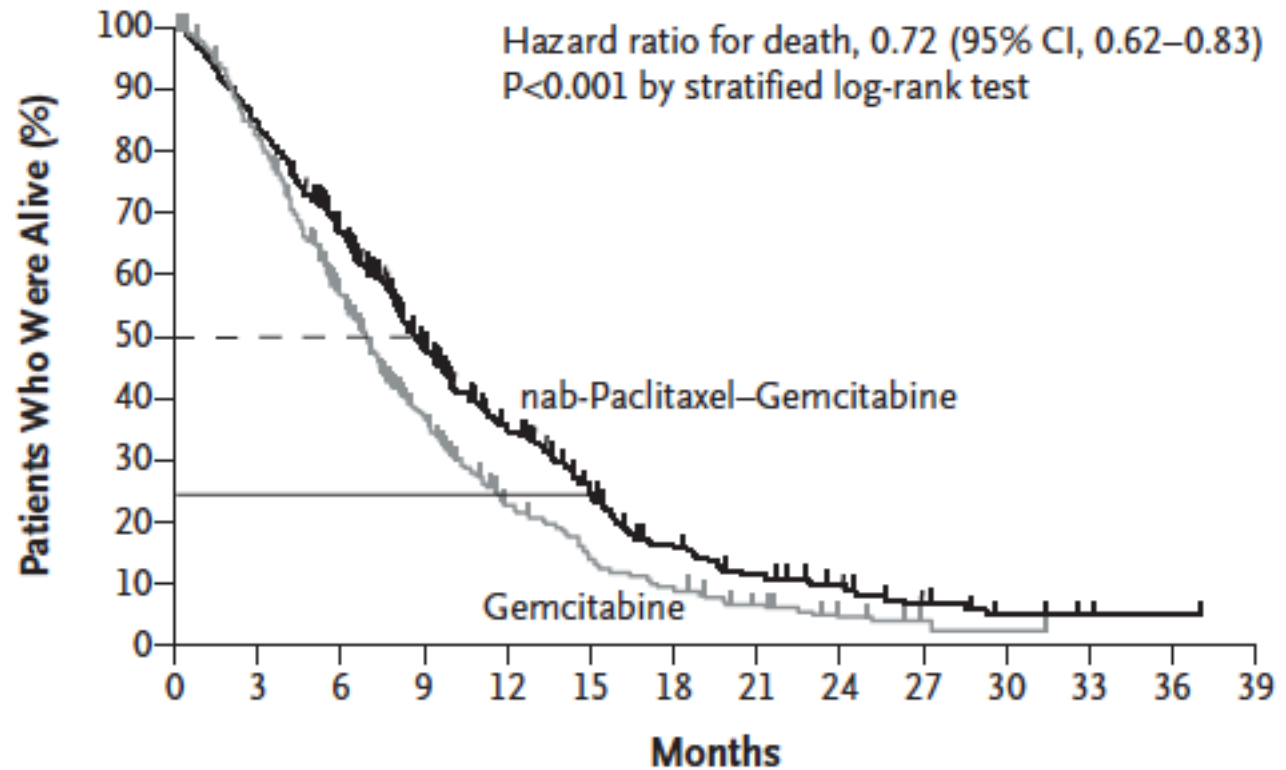
Characteristic	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N=431)	Gemcitabine Alone (N=430)	Total (N=861)
Pancreatic tumor location — no. (%)			
Head	191 (44)	180 (42)	371 (43)
Body	132 (31)	136 (32)	268 (31)
Tail	105 (24)	110 (26)	215 (25)
Unknown	3 (1)	4 (1)	7 (1)
Site of metastatic disease — no. (%)			
Liver	363 (84)	360 (84)	723 (84)
Lung	153 (35)	184 (43)	337 (39)
Peritoneum	19 (4)	10 (2)	29 (3)
No. of metastatic sites — no. (%)			
1	33 (8)	21 (5)	54 (6)
2	202 (47)	206 (48)	408 (47)
3	136 (32)	140 (33)	276 (32)
>3	60 (14)	63 (15)	123 (14)
Level of carbohydrate antigen 19-9 — no./total no. (%)			
Normal§	60/379 (16)	56/371 (15)	116/750 (15)
ULN to <59x ULN	122/379 (32)	120/371 (32)	242/750 (32)
≥59x ULN	197/379 (52)	195/371 (53)	392/750 (52)
Carbohydrate antigen 19-9 — U/ml¶			
Median	2293.7	2759.2	2469.7
Range	1.9-6,159,233.0	0.3-12,207,654.2	0.3-12,207,654.2
Previous therapy — no. (%)			
Radiation therapy	19 (4)	11 (3)	30 (3)
Chemotherapy	23 (5)	12 (3)	35 (4)
Whipple procedure	32 (7)	30 (7)	62 (7)
Biliary stent	80 (19)	68 (16)	148 (17)

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Characteristic	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N=431)	Gemcitabine Alone (N=430)	Total (N=861)
Age			
No. of yr			
Median	62	63	63
Range	27-86	32-88	27-88
Distribution — no. (%)			
<65 yr	254 (59)	242 (56)	496 (58)
≥65 yr	177 (41)	188 (44)	365 (42)
Sex — no. (%)			
Female	186 (43)	173 (40)	359 (42)
Male	245 (57)	257 (60)	502 (58)
Race or ethnic group — no. (%)†			
Asian	8 (2)	9 (2)	17 (2)
Black	16 (4)	16 (4)	32 (4)
White	378 (88)	375 (87)	753 (87)
Hispanic	25 (6)	26 (6)	51 (6)
Other	4 (1)	4 (1)	8 (1)
Region — no. (%)			
Australia	61 (14)	59 (14)	120 (14)
Eastern Europe	64 (15)	62 (14)	126 (15)
North America	268 (62)	271 (63)	539 (63)
Western Europe	38 (9)	38 (9)	76 (9)
Karnofsky performance-status score — no./total no. (%)‡			
100	69/429 (16)	69/429 (16)	138/858 (16)
90	179/429 (42)	199/429 (46)	378/858 (44)
80	149/429 (35)	128/429 (30)	277/858 (32)
70	30/429 (7)	33/429 (8)	63/858 (7)
60	2/429 (<1)	0/429	2/858 (<1)

Characteristic	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N=431)	Gemcitabine Alone (N=430)	Total (N=861)
Pancreatic tumor location — no. (%)			
Head	191 (44)	180 (42)	371 (43)
Body	132 (31)	136 (32)	268 (31)
Tail	105 (24)	110 (26)	215 (25)
Unknown	3 (1)	4 (1)	7 (1)
Site of metastatic disease — no. (%)			
Liver	365 (85)	360 (84)	725 (84)
Lung	153 (35)	184 (43)	337 (39)
Peritoneum	19 (4)	10 (2)	29 (3)
No. of metastatic sites — no. (%)			
1	33 (8)	21 (5)	54 (6)
2	202 (47)	206 (48)	408 (47)
3	136 (32)	140 (33)	276 (32)
>3	60 (14)	63 (15)	123 (14)
Level of carbohydrate antigen 19-9 — no./total no. (%)			
Normal§	60/379 (16)	56/371 (15)	116/750 (15)
ULN to <59x ULN	122/379 (32)	120/371 (32)	242/750 (32)
≥59x ULN	197/379 (52)	195/371 (53)	392/750 (52)
Carbohydrate antigen 19-9 — U/ml¶			
Median	2293.7	2759.2	2469.7
Range	1.9-6,159,233.0	0.3-12,207,654.2	0.3-12,207,654.2
Previous therapy — no. (%)			
Radiation therapy	19 (4)	11 (3)	30 (3)
Chemotherapy	23 (5)	12 (3)	35 (4)
Biliary stent	80 (19)	68 (16)	148 (17)

EFCACIA: SVG



No. at Risk

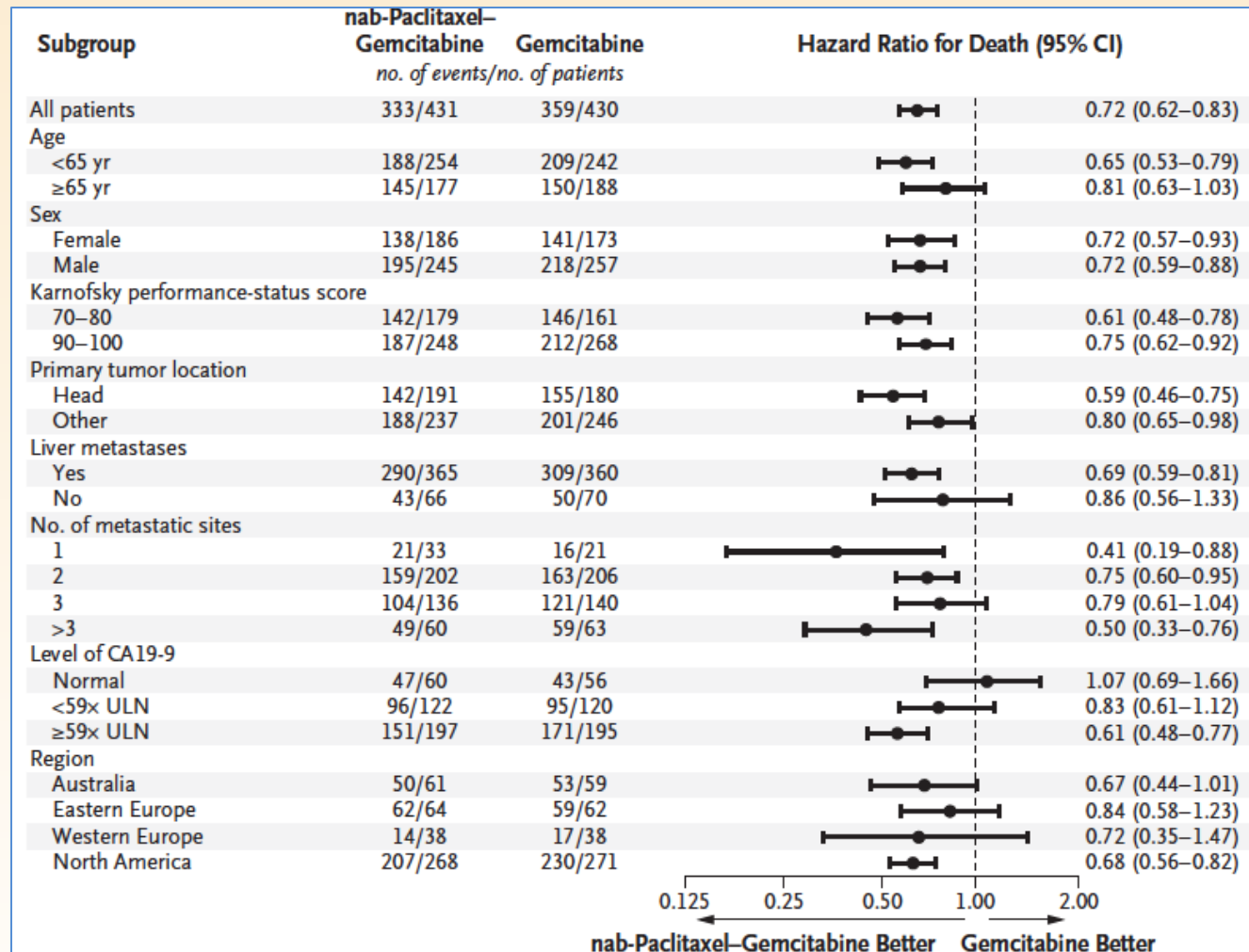
nab-Paclitaxel–Gemcitabine	431	357	269	169	108	67	40	27	16	9	4	1	1	0
Gemcitabine	430	340	220	124	69	40	26	15	7	3	1	0	0	0

EFCACIA: SVG

Efficacy Variable	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N=431)	Gemcitabine Alone (N=430)	Hazard Ratio or Response-Rate Ratio (95% CI)*	P Value
Overall survival				
Median overall survival — mo (95% CI)	8.5 (7.9–9.5)	6.7 (6.0–7.2)	0.72 (0.62–0.83)	<0.001
Survival rate — % (95% CI)				
6 mo	67 (62–71)	55 (50–60)		<0.001
12 mo	35 (30–39)	22 (18–27)		<0.001
18 mo	16 (12–20)	9 (6–12)		0.008
24 mo	9 (6–13)	4 (2–7)		0.02

SVG a 3.5 años:	3.5 %	0 %
-----------------	-------	-----

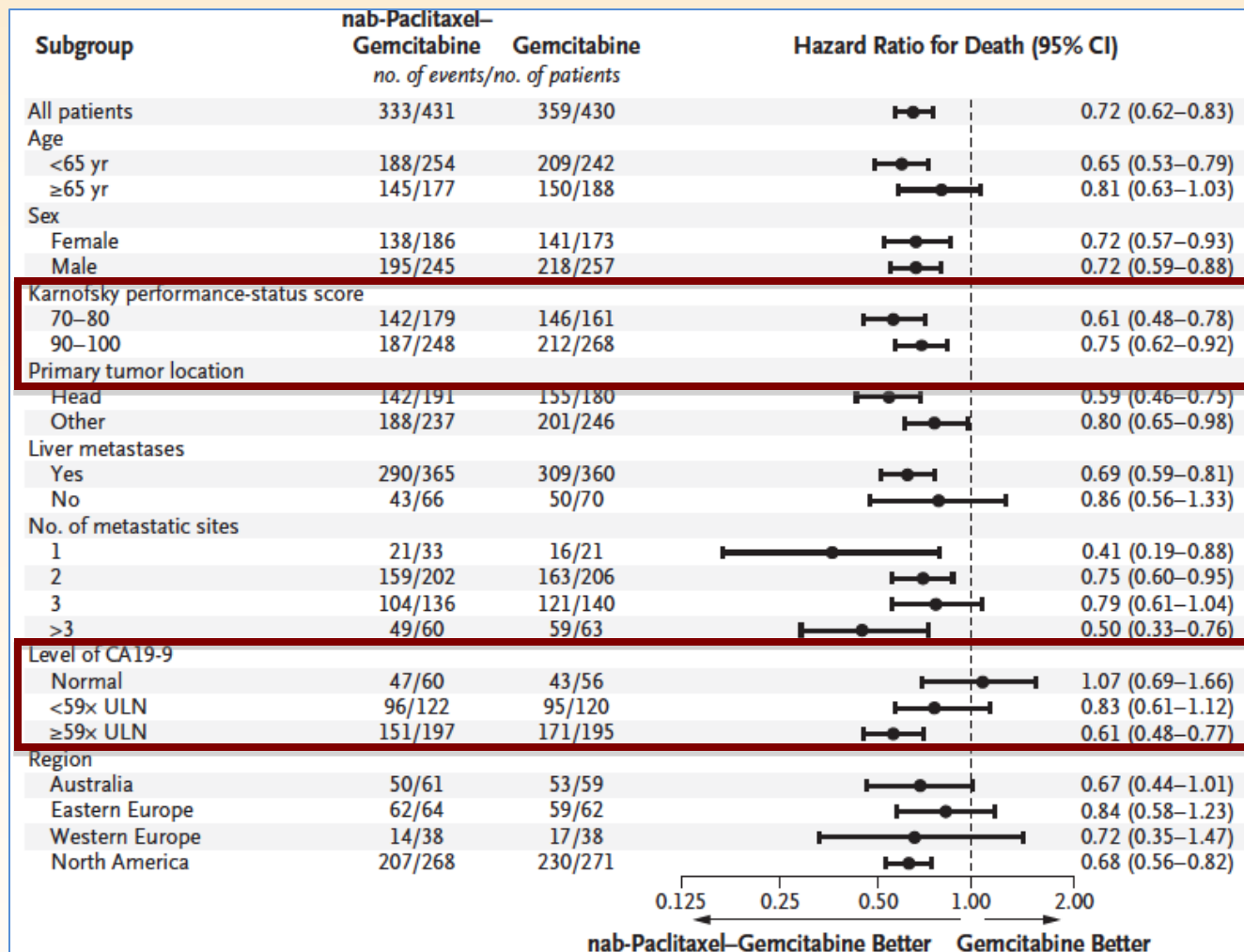
EFCACIA: SVG – ANÁLISIS DE SUBGRUPOS



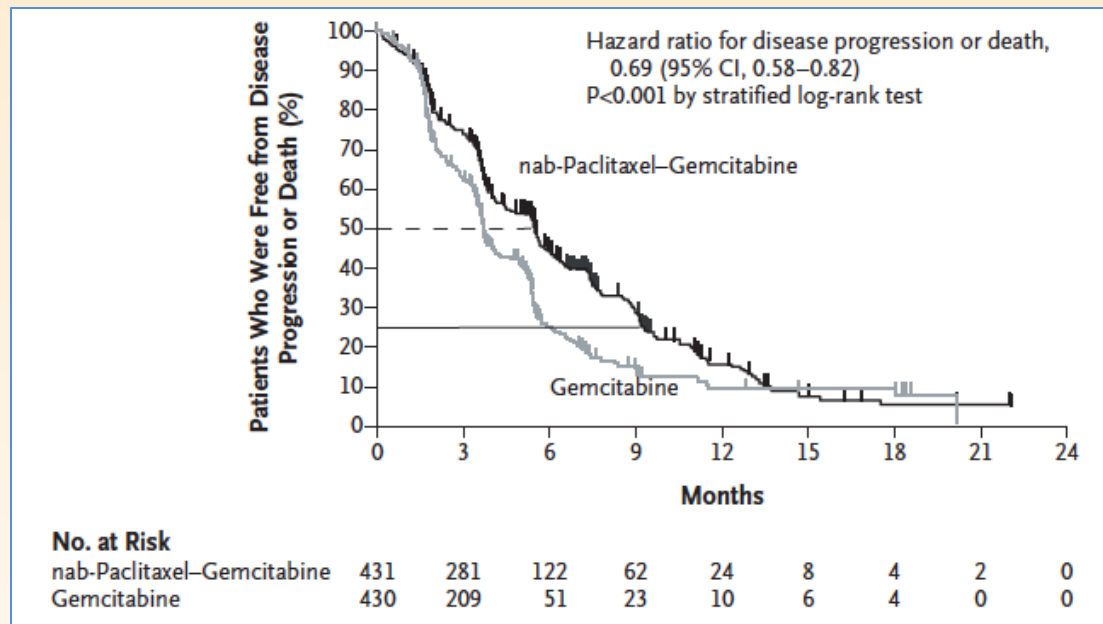
Von Hoff DD, et al. N Eng J Med 2013

Goldstein D, et al. ASCO 2014

EFCACIA: SVG – ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

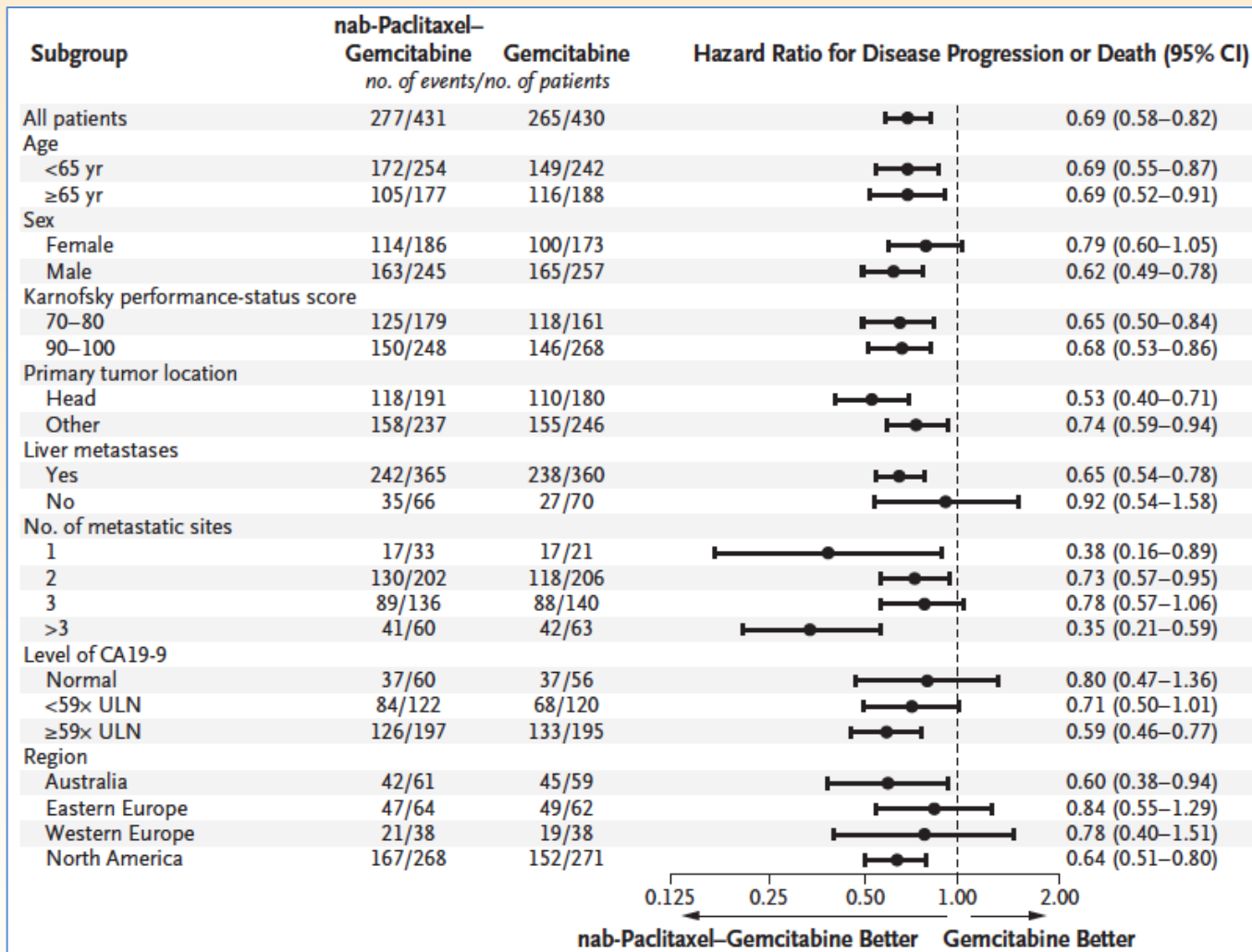


EFICACIA: SLP - INDEPENDIENTE



Efficacy Variable	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N= 431)	Gemcitabine Alone (N=430)	Hazard Ratio or Response-Rate Ratio (95% CI)*	P Value
Progression-free survival				
Median progression-free survival — mo (95% CI)	5.5 (4.5–5.9)	3.7 (3.6–4.0)	0.69 (0.58–0.82)	<0.001
Rate of progression-free survival — % (95% CI)				
6 mo	44 (39–50)	25 (20–30)		
12 mo	16 (12–21)	9 (5–14)		

EFICACIA: SLP – ANÁLISIS DE SUBGRUPOS



Von Hoff DD, et al. N Eng J Med 2013

EFICACIA: TR

Efficacy Variable	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N= 431)	Gemcitabine Alone (N= 430)	Hazard Ratio or Response-Rate Ratio (95% CI)*	P Value
Response				
Rate of objective response				
Independent review				
No. of patients with a response	99	31	3.19 (2.18–4.66)	<0.001
% (95% CI)	23 (19–27)	7 (5–10)		
Investigator review				
No. of patients with a response	126	33	3.81 (2.66–5.46)	<0.001
% (95% CI)	29 (25–34)	8 (5–11)		
Rate of disease control†				
No. of patients	206	141	1.46 (1.23–1.72)	<0.001
% (95% CI)	48 (43–53)	33 (28–37)		
Best response according to independent review — no. (%)				
Complete response	1 (<1)	0		
Partial response	98 (23)	31 (7)		
Stable disease	118 (27)	122 (28)		
Progressive disease	86 (20)	110 (26)		
Could not be evaluated‡	128 (30)	167 (39)		

SEGURIDAD: EFECTOS ADVERSOS G 3/4 EN MÁS DEL 5%

Event	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N=421)	Gemcitabine Alone (N=402)
Adverse event leading to death — no. (%)	18 (4)	18 (4)
Grade ≥ 3 hematologic adverse event — no./total no. (%) [†]		
Neutropenia	153/405 (38)	103/388 (27)
Leukopenia	124/405 (31)	63/388 (16)
Thrombocytopenia	52/405 (13)	36/388 (9)
Anemia	53/405 (13)	48/388 (12)
Receipt of growth factors — no./total no. (%)	110/431 (26)	63/431 (15)
Febrile neutropenia — no. (%) [‡]	14 (3)	6 (1)
Grade ≥ 3 nonhematologic adverse event occurring in >5% of patients — no. (%) [‡]		
Fatigue	70 (17)	27 (7)
Peripheral neuropathy [§]	70 (17)	3 (1)
Diarrhea	24 (6)	3 (1)
Grade ≥ 3 peripheral neuropathy		
Median time to onset — days	140	113
Median time to improvement by one grade — days	21	29
Median time to improvement to grade ≤ 1 — days	29	NR
Use of nab-paclitaxel resumed — no./total no. (%)	31/70 (44)	NA

Estudio Fase I / II:

Expresión en estroma de SPARC correacionado con SVG

NIVEL DE SPARC	ALTO	BAJA
SV MEDIA	17.8 meses	8.1 meses

Estudio Fase III:

Expresión en estroma y tumor de SPARC mediante IHQ.
Evaluación de SPARC en plasma mediante ELISA.

Evaluación **SPARC en estroma** en 30% pacientes (MTS).
Concordancia con tipo de análisis en fase II en 86%.
SPARC en estroma no se asocia a SVG.

SPARC en tumor mayoritariamente bajo, no asociado a SVG

SPARC en plasma evaluado en 40% pacientes.
No asociación entre nivel plasmático e IHQ en tumor.
El nivel basal y los cambios no se asocian con SVG.



CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer de páncreas metastásico e $\text{IK} \geq 70$ la combinación de nab-paclitaxel + gemcitabina, frente a la gemcitabina, consiguió aumentar de forma clínica y estadísticamente significativa:

- La supervivencia global.
- La supervivencia libre de progresión.
- La tasa de respuestas.



CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer de páncreas metastásico e $IK \geq 70$ la combinación de nab-paclitaxel + gemcitabina, frente a la gemcitabina, consiguió aumentar de forma clínica estadísticamente significativa:

- La supervivencia global.
- La supervivencia libre de progresión.
- La tasa de respuestas.

-El beneficio de nab-paclitaxel + gemcitabina, frente a gemcitabina, en términos de supervivencia y tasa de respuestas conlleva de un incremento de toxicidad hematológica y no hematológica.



CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer de páncreas metastásico e $IK \geq 70$ la combinación de nab-paclitaxel + gemcitabina, frente a la gemcitabina, consiguió aumentar de forma clínica estadísticamente significativa:

- La supervivencia global.
- La supervivencia libre de progresión.
- La tasa de respuestas.

-El beneficio de nab-paclitaxel + gemcitabina, frente a gemcitabina, en términos de supervivencia y tasa de respuestas conlleva de un incremento de toxicidad hematológica y no hematológica.

Nab-paclitaxel + gemcitabina es una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de páncreas metastásico y buen estado general.



COMENTARIOS

Población seleccionada¹:

- Criterios de inclusión.
- Representatividad de la enfermedad.

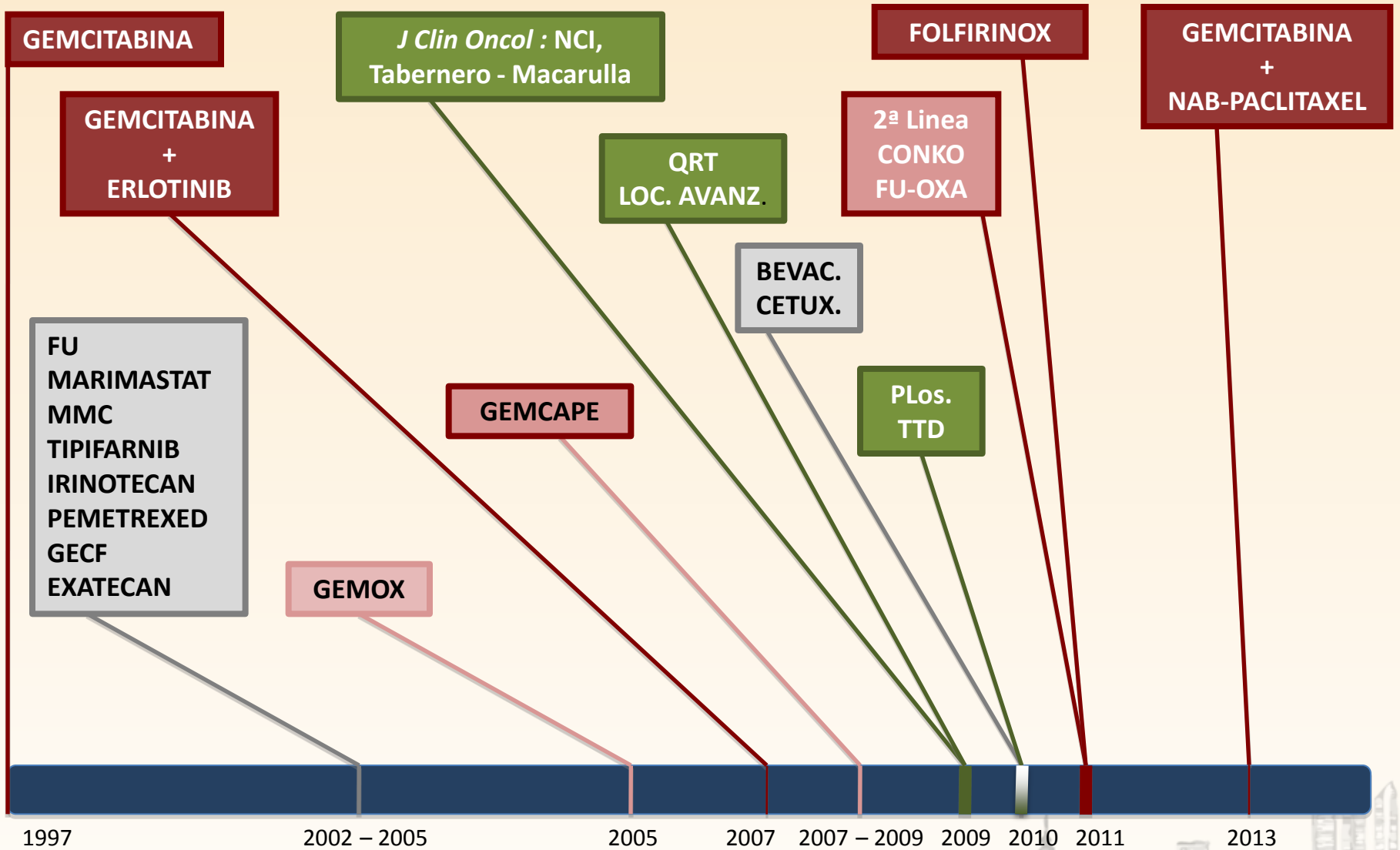
Toxicidad¹.

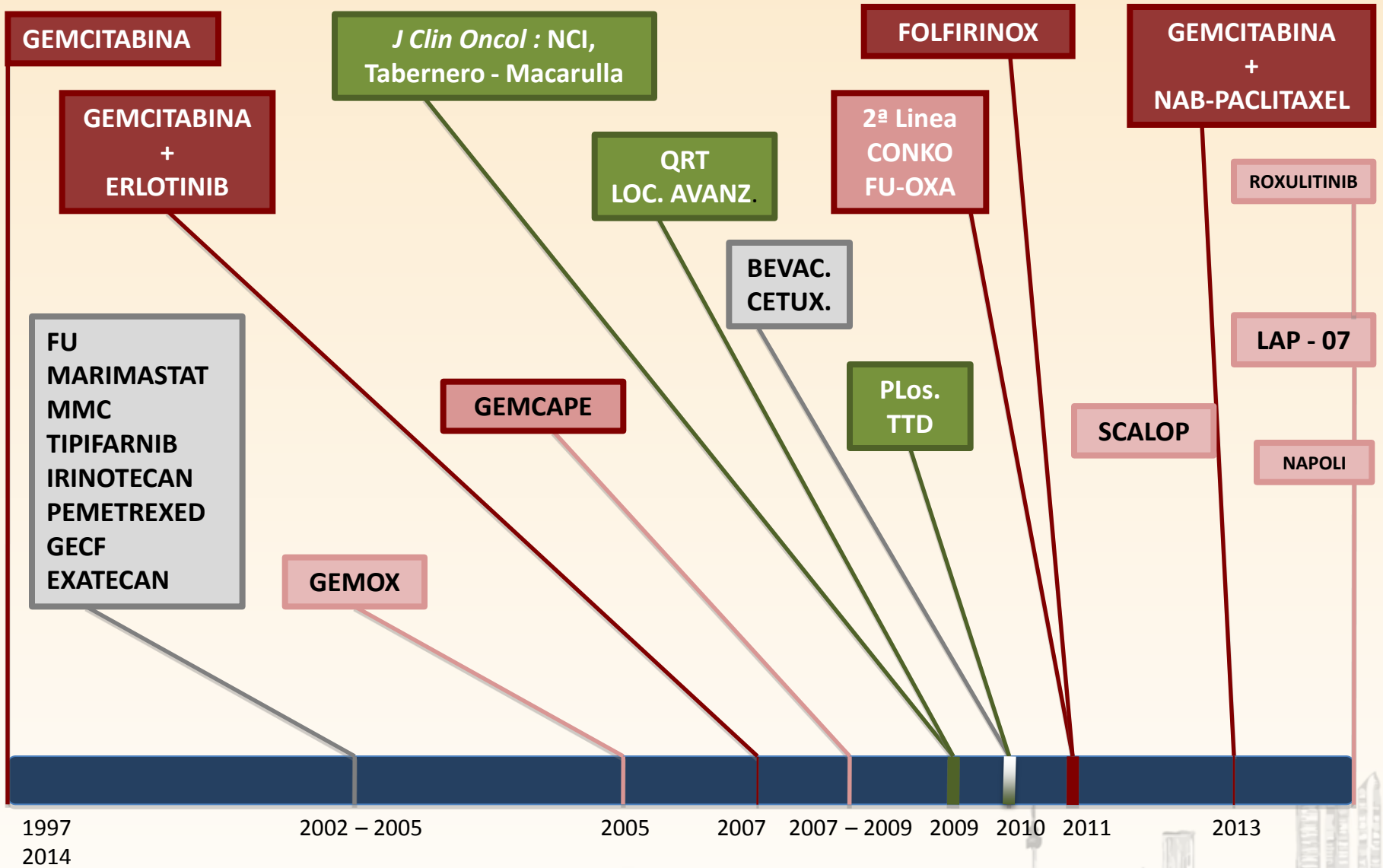
- Manejo de toxicidad hematológica.

Ausencia de análisis de **calidad de vida.**

- Análisis Q-TWIST².

Dudoso carácter **coste – eficaz^{3,4}.**

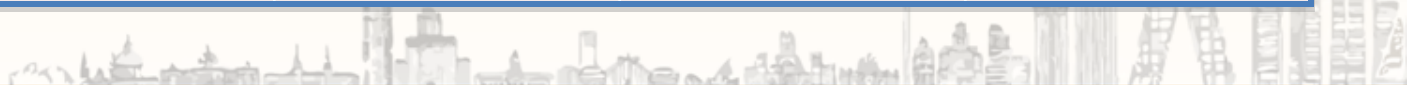




- Introducción
- Punto de partida
- Desarrollo
- Etapa reciente
- **Estado actual**



	GEMCITABINA	GEM- ERLOTIN	FOLFIRINOX	GEM-NABPACL
Nº PACIENTES	+	++	++	+++
IK	50-100	60-100	80-100	70-100
SELECCIÓN	NO	¿?	SI	SI
LOC. AVANZADA	SI	NO	NO	NO
METASTASIS	SI	SI	SI	SI
EFICACIA (SVG)	+	++*	+++	+++
TOXICIDAD	+	++	+++	+++
CALIDAD VIDA	SI	NO	SI	¿?*
COSTE - EFICAZ	SI	NO	SI	NO
FACT. PREDICTIV	NO	SI	NO	NO



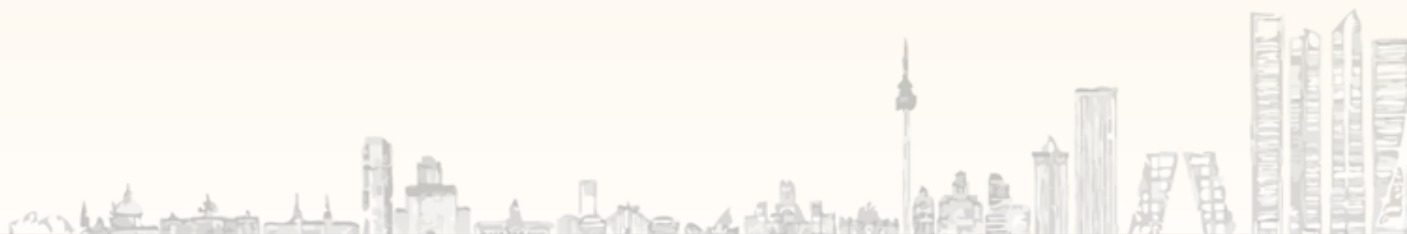
PRODIGE 4 vs MPACT

POBLACIÓN	FOLFIRINOX	GEM – NABPACL.
Países	1	3 Continentes
Pacientes	342	861
Edad media	61	62
Edad ≤ 75 años	100	90
% Varones	62	57
PS	ECOG 0 37 % 1 62 % 2 0.6%	KPS 100 16 % 90 42 % 80 35 % 70 7 %
Tumores cabeza	39 %	44 %
Stent biliar	16 %	19 %
MTS hepáticas	88 %	85 %



PRODIGE 4 vs MPACT

TOXICIDAD	FOLFIRINOX	GAM-NABPACL.
Neutropenia	46 %	38 %
NF	5 %	3 %
Uso GCSF	43 %	26 %
Trombocitopenia	9 %	13 %
Diarrea	13 %	6 %
Astenia	24 %	17 %
Neuroopatía	9 %	17 %



PRODIGE 4 vs MPACT

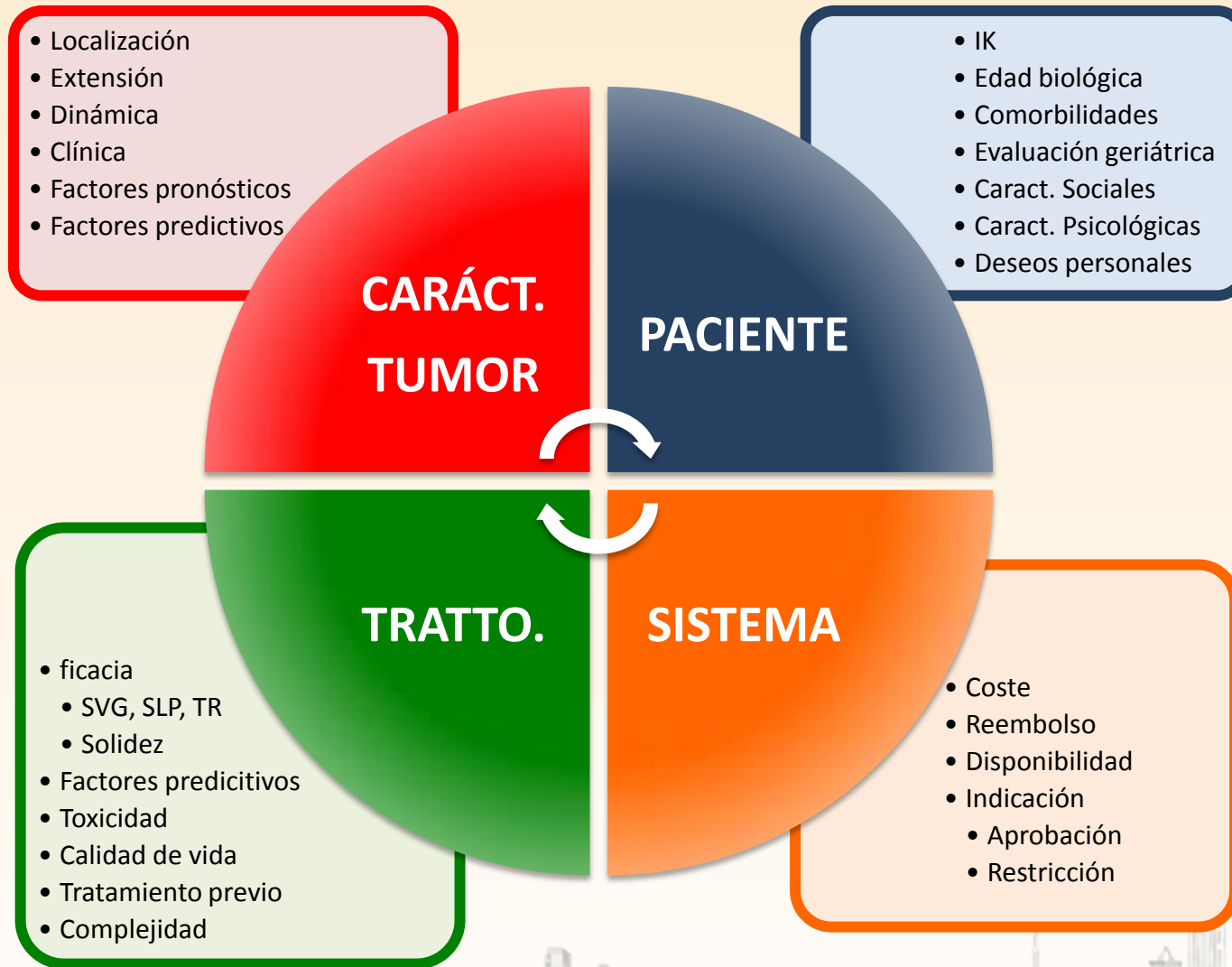
GEMCITABINA	FOLFIRINOX	GEM – NABPACLIT.
Pacientes	171	430
TR	9 %	7 %
RP + EE	51 %	33 %
SVG (meses)	6.8	6.7
SV a 1 año	21 %	22 %
SV a 18 meses	6 %	9 %
SLP (meses)	3.3	3.7



PRODIGE 4 vs MPACT

EFICACIA	FOLFIRINOX	GEM-NABPACT.
Pacientes	342	861
TR	32 %	23 %
RP + EE	70 %	48 %
SVG (meses)	11.1	8.5
HR	0.57	0.72
SV a 1 año	48.4 %	35 %
SLP (meses)	6.4	5.5
HR	0.47	0.6
QoL superior a Gemcitabina	SI	NO
Coste-eficaz superior a Gemcitabina	SI	NO







CÁNCER DE PÁNCREAS:

¿ALGÚN AVANCE
MÁS ALLÁ DE LA GEMCITABINA?



CÁNCER DE PÁNCREAS:

¿ALGÚN AVANCE
MÁS ALLÁ DE LA GEMCITABINA?

SÍ



GEMCITABINA

1997



