

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

PRODIGE 23: Supervivencia Global y Libre de Progresión, entre [NeoAdyuvancia más Tratamiento Estándar] frente al [Tratamiento estándar], en pacientes con Cáncer rectal localmente avanzado, en un período de observación de 60 meses.

Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, on behalf of the Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):702-715.

Abreviaturas: **EA:** efecto adverso; **Estándar:** tratamiento estándar del Cáncer de recto localmente avanzado: quimiorradioterapia pre-cirugía, seguido de cirugía, y seguido de quimioterapia adyuvante; **Gy = Gray:** en radioterapia es la absorción de un julio de energía de radiación ionizante por kilogramo de materia; **HR:** hazard ratio; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **NeoAdy:** tratamiento neoadyuvante, en este caso FOLFIRINOX: folínico, fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **tS:** tiempo medio de supervivencia; **PtS:** prolongación del tiempo medio de supervivencia; **tSEv:** tiempo medio de supervivencia libre de evento; **PtSEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos HR 0,69 (0,56-0,86), quiere decir HR 0,69 (**IC 95%**, 0,56-0,86).

INTRODUCCIÓN: La quimiorradioterapia preoperatoria (o neoadyuvante) seguida de la excisión total del mesorrecto es el actual tratamiento estándar en los pacientes con adenocarcinoma de recto localmente avanzado (T3, T4 o N+), ya que proporciona un excelente control local de la enfermedad, con un descenso importante de la tasa de recidivas locales. Sin embargo, la tasa de recidiva a distancia es aún elevada (aproximadamente un 30%) de los casos, por lo que no se han demostrado ventajas en supervivencia global.

Al contrario de lo que ocurre en el cáncer de colon, la quimioterapia postoperatoria (o adyuvante) en cáncer de recto, tratado con quimiorradioterapia neoadyuvante, seguida de excisión total del mesorrecto, no ha tenido impacto positivo en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global, probablemente por el pobre cumplimiento.

La quimioterapia neoadyuvante seguida de quimiorradioterapia neoadyuvante, es una estrategia terapéutica novedosa que viene denominándose hoy como tratamiento neoadyuvante total. Este abordaje tiene la teórica ventaja de tratar precozmente la enfermedad micrometastásica, así como el tumor primario con mayor eficacia al tener la vascularización intacta, además de lograr un mayor cumplimiento por parte del paciente.

El PRODIGE-23 es un ensayo clínico fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico desarrollado en 35 hospitales de Francia y que compara tratamiento neoadyuvante total con FOLFIRINOX (Ácido folínico o leucovorín, Fluorouracilo, Irinotecán y Oxaliplatino) en 6 ciclos, seguidos de quimiorradioterapia (50 Gy durante 5 semanas junto con Capecitabina), seguido de excisión total del mesorrecto, seguido de quimioterapia adyuvante con FOLFOX en 6 ciclos o Capecitabina. Enfrente el grupo de control se constituye con el tratamiento estándar, es decir con quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de excisión total del mesorrecto, seguida de quimioterapia adyuvante durante 6 meses.

OBJETIVO: Comparar los beneficios (Supervivencia Global y Libre de Progresión) y los daños (efectos adversos) entre [NeoAdyuvancia más Tratamiento Estándar] frente al [Tratamiento estándar], en pacientes con Cáncer rectal localmente avanzado, durante un período de observación de 60 meses.

MÉTODOS: Ensayo fase 3, aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico, estratificado por: a) centro; b) invasión extramural del tumor a la grasa del mesorrecto por RMN (T3 >5 mm vs <5 mm); y c) localización del tumor respecto al borde rectal con proctoscopio rígido (<5 cm, vs 5-10 cm, vs 10-15 cm); y d) estadificación del tumor por RMN (T3 vs T4, y N0 vs N+).

RESULTADOS: En un período de observación de 60 meses, para las variables de beneficios se evaluaron 231 pacientes al Grupo A [NeoAdy + Estándar], y 230 al Grupo B [Estándar]. Y para los efectos adversos, 163 y 168 respectivamente.

Los 9 factores clínicos (covariables) que midieron los investigadores en el inicio estaban equilibrados con este tamaño de muestra, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que el tipo y grado de verdad¹ de cada resultado concreto están condicionados a la validez con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados, ayudándonos de un test basado en el sistema GRADE, modificado y adaptado por nosotros para ensayos clínicos del tipo que ahora estamos analizando (**suplemento 2**).

Como el editor (de la revista Lancet) nos informa los pacientes censurados, nosotros hemos podido desarrollar y calcular las “Funciones de Supervivencia-LEv de Kaplan-Meier y de Supervivientes-LEv” para las variables Supervivencia Global, Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Libre de Metástasis, tanto en la cohorte completa como en los subgrupos, cuyas 3 medidas de resultados (% de pacientes, tiempo medio y mediana de tiempo libres del evento) mostramos en las **hojas fs-1, 2 y 3**.

Medidas de resultado	Supervivencia-LEv K-M	Supervivientes-LEv	Cuándo coinciden y cuándo divergen la Supervivencia-LEv K-M y los Supervivientes-LEv
% de pacientes LEv	% de pacientes libres del evento "....." en la Supervivencia-LEv K-M	% de los pacientes libres del evento "....." en los Supervivientes-LEv	Los % de pacientes LEv en la Supervivencia-LEv K-M y en los Supervivientes-LEv coinciden sólo en el caso de que no haya ningún censurado. Cuanto más censurados, más divergen.
tiempo medio LEv	tiempo medio libre del evento "....." en la Supervivencia-LEv K-M	tiempo medio libre del evento "....." en los Supervivientes-LEv	Los tiempos medios LEv en la Supervivencia-LEv K-M en los Supervivientes-LEv coinciden sólo en el caso de que no haya ningún censurado. Cuanto más censurados, más divergen.
mediana de tiempo LEv	mediana de tiempo libre del evento "....." en la Supervivencia-LEv K-M	mediana de tiempo libre del evento "....." en los Supervivientes-LEv	Las medianas de tiempo LEv en la Supervivencia-LEv K-M y en los Supervivientes-LEv coinciden sólo en el caso de que no haya ningún censurado. Cuanto más censurados, más divergen.

Abreviaturas: K-M: según la función Kaplan y Meier, condicionada a las censuras; LEv: libre/s del evento que se está midiendo (por ejemplo del evento "muerte", o del evento "progresión o muerte").

1º SUPERVIVENCIA GLOBAL EN SUS TRES MEDIDAS: % DE PACIENTES, TIEMPO MEDIO Y MEDIANA DE TIEMPO LIBRES DEL EVENTO "MUERTE".

Cohorte completa, Grupo A [NeoAdy + Estándar] vs Grupo B [Estándar]: En el **% de pacientes y tiempo medio de Supervivencia-LEv K-M** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los cortes temporales semestrales desde los 12 hasta los 60 meses de observación entre el Grupo A y el Grupo B, $p > 0,05$ mediante el test log-rank (**hoja fs-1**).

Estimamos una validez de evidencia MODERADA en cuanto al **resultado formal de la Función de Supervivencia K-M**, pero no en cuanto al **resultado de los Supervivientes reales que permanecen en la curva**, por las diferencias en las tres medidas de resultado de esta variable, que se deben al 65% y 61% de pacientes censurados en el grupo de intervención y de control respectivamente durante los 60 meses de observación:

¹ Punto de Vista: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de “Medicina Basada en la Evidencia”. Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

2º SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN SUS TRES MEDIDAS: % DE PACIENTES, TIEMPO MEDIO Y MEDIANA DE TIEMPO LIBRES DEL EVENTO "PROGRESIÓN O MUERTE".

Cohorte completa, Grupo A [NeoAdy + Estándar] vs Grupo B [Estándar]: En el % de *pacientes y tiempo medio de Supervivencia-LEv K-M* no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los cortes temporales hasta los 24, 30 y 36 meses de observación. Y se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la intervención hasta los 6, 12, 18, 54 y 60 meses (**hoja fs-2**).

En el corte hasta los 54 meses de observación, los % de *pacientes libres de evento en la Supervivencia-LEv K-M* fue un **74%** en el grupo A de intervención frente a un **64,6%** en el grupo B de control, **HR 0,69 (0,49-0,97)**; **RAR 9,35% (0,81% a 16,1%)**; **NNT 11 (6 a 123)** en el corte hasta los 54 meses de observación. Los 3 destinos del NNT = 11 se distribuyeron así: **a)** 7 libres de evento en ambos grupos; **b)** 3 con evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre de evento en el grupo de intervención y con evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas, hallamos los 54 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** **40,9 meses de tiempo medio libre de evento** en ambos grupos; **b)** **9 meses de tiempo con el evento progresión muerte**, y por tanto sin éxito en ambos grupos; y **c)** **4,1 meses (123 días) de Prolongación del tiempo medio libre de evento** gracias a la intervención; y (**tabla t-2**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 11, encontramos que, de cada 11 pacientes: **a)** 7 no tendrán el evento progresión o muerte durante los 54 meses en ambos grupos; **b)** 3 tendrá el evento tras 21 meses con la intervención y tras 17 meses con el control; y **c)** 1 evitará el evento durante los 54 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 17 meses en el grupo de control (**gráfico g-2**).

Estimamos una validez de evidencia MODERADA en cuanto al **resultado formal de la Función de Supervivencia K-M**, pero no en cuanto al **resultado de los Supervivientes reales que permanecen en la curva**, por las diferencias en las tres medidas de resultado de esta variable, que se deben al 54% y 49% de pacientes censurados en el grupo de intervención y de control respectivamente durante los 60 meses de observación:

1) % de pacientes libres del evento "progresión o muerte": A los 60 meses en el grupo de intervención el % de pacientes libres del evento fue un **74% en la Supervivencia-LEv K-M (formal)**, mientras que en ese corte temporal fue un **22% el de los Supervivientes-LEv reales que permanecen en la curva**. En el grupo de control ese porcentaje fue un **63%** y un **17%** respectivamente (**hoja f-s 2.a**).

2) Tiempo medio libre del evento "progresión o muerte": Mediante las Áreas Bajo las Curvas (ABC), se observa que, durante los 60 meses, en el grupo de intervención **el tiempo medio en la Supervivencia-LEv K-M fue 49,4 meses**, mientras que durante esos mismos 60 meses el tiempo medio en los Supervivientes-LEv fue 37,9 meses. En el grupo de control ese tiempo medio fue **de 44,8 meses** y de **35 meses** respectivamente.

Prolongación del tiempo medio libre del evento "progresión o muerte" con la intervención respecto al control: Durante los 30 meses fue **de 49,4 – 44,8 = 4,6 meses en la Supervivencia-LEv K-M** y de **37,9 - 35 = 2,9 meses en los Supervivientes LEv** (**hoja f-s 2.b**).

3) Mediana de tiempo libre del evento "progresión o muerte": El grupo A de intervención la mediana de tiempo libre del evento muerte no se alcanzó en la **Supervivencia-LEv K-M a los 60 meses, cuando permanecían sin evento el 22% de los pacientes iniciales**, mientras que se alcanzó en los **Supervivientes-LEv a los 38,9 meses, cuando por definición operatoria permanecían sin evento el 50% de los pacientes iniciales**. En el grupo B de control,

esa mediana no se alcanzó *a los 60 meses (con un 17% aún sin evento)*, mientras que se alcanzó a los 36,5 meses (con un 50% aún sin evento), respectivamente.

Prolongación de la mediana de tiempo libre del evento “progresión o muerte” con la intervención respecto al control: Fue de *No alcanzada – No alcanzada = No evaluable en la Supervivencia-LEv K-M* y de $38,9 - 36,5 = 2,4$ meses en los Supervivientes-LEv (hoja f-s 2.c).

3º SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS EN SUS TRES MEDIDAS: % DE PACIENTES, TIEMPO MEDIO Y MEDIANA DE TIEMPO LIBRES DEL EVENTO "METÁSTASIS O MUERTE".

Cohorte completa, Grupo A [NeoAdy + Estándar] vs Grupo B [Estándar]: En el *% de pacientes y tiempo medio de Supervivencia-LEv K-M* no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los cortes temporales hasta los 30 meses. Y se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la intervención hasta los 6, 12, 18, 24, 42, 48 y 60 meses (hoja fs-3).

En el corte hasta los 48 meses de observación, los *% de pacientes libres de evento en la Supervivencia-LEv K-M* fue un 78,4% en el grupo A de intervención frente a un 68,8% en el grupo B de control, *HR 0,65 (0,45-0,94); RAR 9,62% (1,64% a 15,68%); NNT 10 (6 a 61)*. Los 3 destinos del NNT = 10 se distribuyeron así: **a)** 7 libres de evento en ambos grupos; **b)** 2 con evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre de evento en el grupo de intervención y con evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas, hallamos los 48 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** *37 meses de tiempo medio libre de evento* en ambos grupos; **b)** *7,4 meses de tiempo con el evento progresión muerte*, y por tanto sin éxito en ambos grupos; y **c)** *3,5 meses (107 días) de Prolongación del tiempo medio libre de evento* gracias a la intervención; y (tabla t-3).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 10, encontramos que, de cada 10 pacientes: **a)** 7 no tendrán el evento metástasis o muerte durante los 48 meses en ambos grupos; **b)** 2 tendrá el evento tras 3 meses con la intervención y tras 4 meses con el control; y **c)** 1 evitará el evento durante los 48 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 5 meses en el grupo de control (gráfico g-3).

Estimamos una validez de evidencia MODERADA en cuanto al *resultado formal de la Función de Supervivencia K-M*, pero no en cuanto al *resultado de los Supervivientes reales que permanecen en la curva*, por las diferencias en las tres medidas de resultado de esta variable, que se deben al 56% y 51% de pacientes censurados en el grupo de intervención y de control respectivamente durante los 60 meses de observación:

1) % de pacientes libres del evento “metástasis o muerte”: A los 60 meses en el grupo de intervención el % de pacientes libres del evento fue un *76,6% en la Supervivencia-LEv K-M (formal)*, mientras que en ese corte temporal fue un *22,5% el de los Supervivientes-LEv reales que permanecen en la curva*. En el grupo de control ese porcentaje fue *un 66,5% y un 18,7%* respectivamente (hoja f-s 3.a).

2) Tiempo medio libre del evento “metástasis o muerte”: Mediante las Áreas Bajo las Curvas (ABC), se observa que, durante los 60 meses, en el grupo de intervención *el tiempo medio en la Supervivencia-LEv K-M fue 51 meses*, mientras que durante esos mismos 60 meses el tiempo medio en los Supervivientes-LEv fue 39 meses. En el grupo de control ese tiempo medio fue *de 46,1 meses* y de *36 meses* respectivamente.

Prolongación del tiempo medio libre del evento “metástasis o muerte” con la intervención respecto al control: Durante los 30 meses fue *de 51 – 46,1 = 4,9 meses en la Supervivencia-LEv K-M* y de $39 - 36 = 3$ meses en los Supervivientes LEv (hoja f-s 3.b).

3) Mediana de tiempo libre del evento “muerte”: El grupo A de intervención la mediana de tiempo libre del evento muerte no se alcanzó en la *Supervivencia-LEv K-M a los 60 meses, cuando permanecían sin evento el 23% de los pacientes iniciales*, mientras que se alcanzó en los Supervivientes-LEv a los 40,2 meses, cuando por definición operatoria permanecían sin evento el 50% de los pacientes iniciales. En el grupo B de control, esa mediana no se alcanzó *a los 60 meses (con un 19% aún sin evento)*, mientras que se alcanzó a los 38,7 meses (con un 50% aún sin evento), respectivamente.

Prolongación de la mediana de tiempo libre del evento “muerte” con la intervención respecto al control: Fue de *No alcanzada – No alcanzada = No evaluable en la Supervivencia-LEv K-M* y de $40,2 - 38,7 = 2,4$ meses en los Supervivientes-LEv (hoja f-s 3.c).

4º EFECTOS ADVERSOS REGISTRADOS POR LOS INVESTIGADORES, QUE RELACIONARON CON LOS FÁRMACOS DE ESTUDIO.

Sólo en la población de seguridad “de QMT NeoAdyuvante”, Grupo A [NeoAdy + Estándar, n=163] vs Grupo B [Estándar, n=158]:

- 1) No se encontraron diferencias en: **a) EA Grado 5** (0% vs 2%).
- 2) Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del Grupo A [NeoAdy + Estándar] en: **a) EA Grado 3** (42% vs 65%); **b) EA Grado 4** (3% vs 9%).
- 3) Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra del Grupo A [NeoAdy + Estándar] en: **EA Grado 1 y 2** (55% vs 23%).

La validez de la evidencia de estos EA la estimamos como MODERADA.

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1 (Supervivencia-LEv K-M): Pacientes de 61 años [IQR, 53 a 66] con Cáncer rectal localmente avanzado.

ECA PRODIGE 23	NeoAdyuvante + Estándar; n= 231	Estándar; n= 230	Medidas del efecto, calculadas mediante la Función de Supervivencia K-M elaborada paso a paso en las hojas fs-2 y 3.		
	% Supervivencia-LEv K-M	% Supervivencia-LEv K-M	HR (IC 95%)	RAR (sólo estimación puntual, sin IC)	NNT (sólo estimación puntual, sin IC)

% de pacientes MATERIALMENTE tocables "Con el evento", "Supervivientes libres del evento" y "Censurados", tratados con:

NeoAdyuvante + Estándar	Estándar
-------------------------	----------

tS_i = tiempo de Supervivencia libre del evento K-M, por Áreas Bajo la Curva ABC acumuladas (meses)

NeoAdyuvante + Estándar; n= 231	Estándar; n= 230	Diferencia
tSLEv en la Supervivencia-LEv K-M (meses)	tSLEv en la Supervivencia-LEv K-M (meses)	PtSLEv en la Supervivencia-LEv K-M (meses)

SLP en tSLEv K-M Cohorte completa

tiempo final del intervalo (meses)	NeoAdyuvante + Estándar; n= 231	Estándar; n= 230	Diferencia	
6	5,9	5,7	0,2	*
12	11,6	10,8	0,8	*
18	17,1	15,7	1,4	*
24	22,2	20,4	1,8	*
30	26,9	24,8	2,2	*
36	31,5	29,0	2,6	*
42	36,1	33,1	3,0	¿*?
48	40,6	37,0	3,5	¿*?
54	45,0	40,9	4,1	*
60	49,4	44,8	4,6	*

Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en % de Supervivencia libre del evento "progresión o muerte" según Kaplan-Meier Cohorte completa

A los 6 meses	97%	89%	0,26 (0,13-0,51)	8,3%	12
A los 12 meses	94%	83%	0,32 (0,19-0,56)	10,9%	9
A los 18 meses	88%	80%	0,59 (0,37-0,93)	7,7%	13
A los 24 meses	82%	76%	0,73 (0,49-1,09)	5,9%	17
A los 30 meses	77%	71%	0,76 (0,53-1,09)	6,2%	16
A los 36 meses	76%	69%	0,73 (0,52-1,05)	7,2%	14
A los 42 meses	75%	67%	0,71 (0,5-1,001)	8,3%	12
A los 48 meses	74%	66%	0,72 (0,51-1,01)	8,3%	12
A los 54 meses	74%	65%	0,69 (0,49-0,97)	9,35% (0,81% a 16,1%)	11 (6 a 123)
A los 60 meses	74%	63%	0,66 (0,47-0,93)	10,5%	9

24% / 22% / 54%	33% / 17% / 49%
-----------------	-----------------

En 60 meses

Supervivencia Libre de Metástasis (SLm) en % de Supervivencia libre del evento "metástasis o muerte" según Kaplan-Meier Cohorte completa

A los 6 meses	97%	89%	0,23 (0,11-0,46)	8,3%	12
A los 12 meses	95%	85%	0,30 (0,17-0,53)	10,5%	10
A los 18 meses	90%	80%	0,47 (0,29-0,76)	9,9%	10
A los 24 meses	85%	77%	0,61 (0,40-0,94)	8,1%	12
A los 30 meses	80%	74%	0,61 (0,40-0,94)	6,2%	16
A los 36 meses	79%	72%	0,73 (0,49-1,08)	7,1%	14
A los 42 meses	79%	70%	0,66 (0,46-0,96)	8,9%	11
A los 48 meses	78%	69%	0,65 (0,45-0,94)	9,62% (1,64% a 15,68%)	10 (6 a 61)
A los 54 meses	77%	69%	0,71 (0,50-1,02)	7,8%	13
A los 60 meses	77%	67%	0,65 (0,46-0,94)	10,1%	10

21% / 23% / 56%	30% / 19% / 51%
-----------------	-----------------

En 60 meses

SLm en tSLEv K-M Cohorte completa

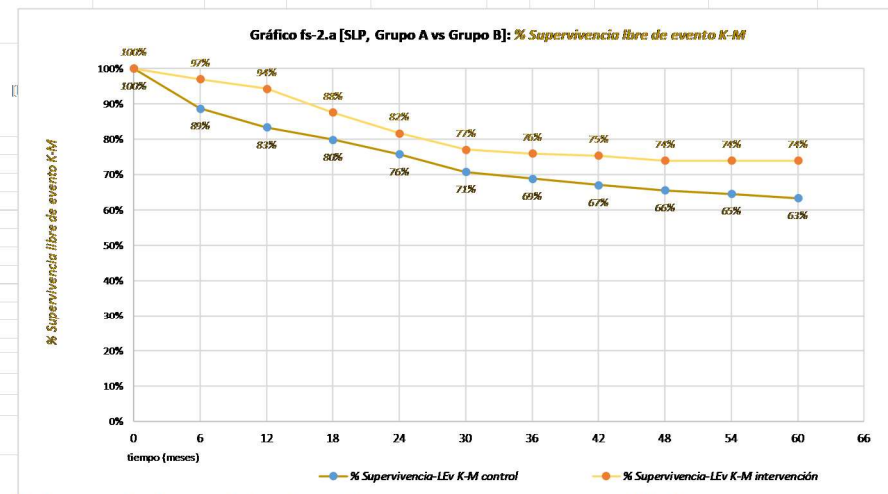
6	5,9	5,7	0,2	*
12	11,7	10,9	0,8	*
18	17,3	15,8	1,4	*
24	22,5	20,6	2,0	*
30	27,5	25,1	2,4	*
36	32,3	29,5	2,8	¿*?
42	37,0	33,7	3,3	*
48	41,7	37,9	3,8	*
54	46,4	42,0	4,4	¿*?
60	51,0	46,1	4,9	*

Abreviaturas: ABC: área/s bajo la/s curva/s; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; K-M: según la función Kaplan y Meier, condicionada a las censuras; LEv: libre de evento que se está midiendo; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; PtSLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; RAR: reducción absoluta del riesgo; SG: supervivencia global; SLm: supervivencia libre de metástasis; SLP: supervivencia libre de progresión; tSLEv: tiempo de supervivencia libre del evento que se está midiendo; NeoAdyuvante: tratamiento con FOLFIRINOX: folínico, fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino.

Hoja fs-2.a [Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en % Supervivencia libre del evento "progresión o muerte", y los HR; A vs B]: % de Supervivencia libre de evento K-M, y los HR , Grupo A [NeoAdyuvante+ Estándar] vs Grupo B [Estándar]; (Figura 1.b, artículo original, pág 708)

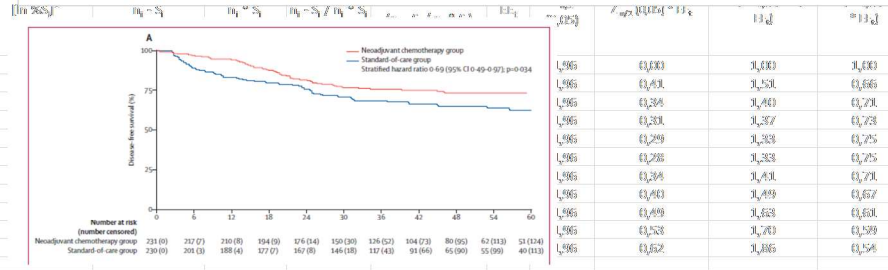
SLP, Grupo de intervención: NeoAdyuvante + Estándar; n= 231

Cens _i Acum al final intervala	Ev _i Acum final intervala	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t _i : tiempo al final del intervalo (meses)	n _i = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev _i = n ^o Eventos (al final de cada intervalo)	Cens _i = n ^o Censurados (al final de cada intervalo)	S _i = n ^o de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev _i : % eventos de cada intervalo / n ^o pacientes en riesgo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	Límit inferior IC 95%	Límit superior IC 95%
0	0	0	0	231	0	0	231	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
7	7	0	6	231	7	7	217	3,03%	97,0%	97,0%	91%	99%
8	13	6	12	217	6	1	210	2,76%	97,2%	94,3%	89%	97%
9	28	12	18	210	15	1	194	7,14%	92,9%	87,6%	82%	92%
14	41	18	24	194	13	5	176	6,70%	93,3%	81,7%	75%	87%
30	51	24	30	176	10	16	150	5,68%	94,3%	77,0%	69%	83%
52	53	30	36	150	2	22	126	1,33%	98,7%	76,0%	66%	84%
73	54	36	42	126	1	21	104	0,79%	99,2%	75,4%	63%	84%
95	56	42	48	104	2	22	80	1,92%	98,1%	74,0%	58%	85%
113	56	48	54	80	0	18	62	0,00%	100,0%	74,0%	54%	86%
124	56	54	60	62	0	11	51	0,00%	100,0%	74,0%	51%	87%
Suma:				56	124	51	Implicaría: 1-S ₇ = 26,0%		% Eventos			
				24%	54%	22%			Con Evento	Censurados	Supervivientes	



SLP, Grupo de control: Estándar; n= 230

Cens _i Acum al final intervala	Ev _i Acum final intervala	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t _i : tiempo al final del intervalo (meses)	n _i = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev _i = n ^o Eventos (al final de cada intervalo)	Cens _i = n ^o Censurados (al final de cada intervalo)	S _i = n ^o de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev _i : % eventos de cada intervalo / n ^o pacientes en riesgo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	Límit inferior IC 95%	Límit superior IC 95%
0	0	0	0	230	0	0	230	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
3	26	0	6	230	26	3	201	11,30%	88,7%	88,7%	83%	92%
4	38	6	12	201	12	1	188	5,97%	94,0%	83,4%	78%	88%
7	46	12	18	188	8	3	177	4,26%	95,7%	79,9%	73%	85%
8	55	18	24	177	9	1	167	5,08%	94,9%	75,8%	69%	81%
18	66	24	30	167	11	10	146	6,59%	93,4%	70,8%	63%	77%
43	70	30	36	146	4	25	117	2,74%	97,3%	68,9%	59%	77%
66	73	36	42	117	3	23	91	2,56%	97,4%	67,1%	55%	77%
90	75	42	48	91	2	24	65	2,20%	97,8%	65,6%	50%	77%
99	76	48	54	65	1	9	55	1,54%	98,5%	64,6%	48%	77%
113	77	54	60	55	1	14	40	1,82%	98,2%	63,4%	43%	78%
Suma:				77	113	40	Implicaría: 1-S ₇ = 36,6%		% Eventos			
				33%	49%	17%			Con Evento	Censurados	Supervivientes	



Test de log-rank (test de Mantel-Haenszel) para comparar la probabilidad de supervivencia entre grupos.

t _i : tiempo al final del intervalo (meses)	Pacientes en riesgo al comienzo intervalo			Observados pacientes con evento al final intervalo			Esperados pacientes con evento al final intervalo		
	Grupos		Total	Grupos		Total	Grupos		Total
	A	B		A	B		A	B	
6	231	230	461	7	26	33	16,5	16,5	33
12	217	201	418	6	12	18	9,3	8,7	18
18	210	188	398	15	8	23	12,1	10,9	23
24	194	177	371	13	9	22	11,5	10,5	22
30	176	167	343	10	11	21	10,8	10,2	21
36	150	146	296	2	4	6	3,0	3,0	6
42	126	117	243	1	3	4	2,1	1,9	4
48	104	91	195	2	2	4	2,1	1,9	4
54	80	65	145	0	1	1	0,6	0,4	1
60	62	55	117	0	1	1	0,5	0,5	1
				56	77	133	68,6	64,4	133

tiempo final del intervalo (meses)	% libre de evento en Función de Supervivencia K-M condicionada a las censuras		tiempo final del intervalo (meses)	obtenidos por fórmula: S _i = S _{i-1} ^{HR} ⇒ Log _e S _i = HR			HR _i	RAR	NNT	HR _i	Límit inferior IC 95% (Límit inferior HR)	Límit superior IC 95% (Límit superior HR)
	% Supervivencia-Lév K-M control	% Supervivencia-Lév K-M intervención		HR _i	RAR	NNT						
0	100,0%	100,0%	0	1,00	0,0%	#DIV/0!						
6	88,7%	97,0%	6	0,26	8,3%	12	0,35		0,26	0,13	0,51	
12	83,4%	94,3%	12	0,32	10,9%	9	0,28		0,32	0,19	0,56	
18	79,9%	87,6%	18	0,59	7,7%	13	0,23		0,59	0,37	0,93	
24	75,8%	81,7%	24	0,73	5,9%	17	0,20		0,73	0,49	1,09	
30	70,8%	77,0%	30	0,76	6,2%	16	0,18		0,76	0,53	1,09	
36	69,9%	76,0%	36	0,73	7,2%	14	0,18		0,73	0,52	1,05	
42	67,1%	75,4%	42	0,71	8,3%	12	0,18		0,71	0,50	1,00	
48	65,6%	74,0%	48	0,72	8,3%	12	0,17		0,72	0,51	1,01	
54	64,6%	74,0%	54	0,69	9,4%	11	0,17		0,69	0,49	0,97	
60	63,4%	74,0%	60	0,66	10,5%	9	0,17		0,66	0,47	0,93	

χ² cal= 2,323 **+** 2,4760 **■** 4,7987 g.l. = 1 **■** Corresponde a p = 0,028

OR= 0,68

p > 0,05 en los cortes temporales a los 24, 30 y 36 meses
p < 0,05 en los cortes temporales a los 6, 12, 18, 42, 48, 54 y 60 meses

Hoja fs-2.b [Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en % y t medio de Supervivencia libre del evento "progresión o muerte"; A vs B]: % de Supervivencia libre de evento K-M y tiempo medio de Supervivencia libre de evento K-M y % de Supervivientes libres de evento y tiempo medio que permanecen libres de evento, Grupo A [NeoAdyuvante+ Estándar] vs Grupo B [Estándar]; (Figura 1.b, art. original, pág 708)

Diferencias entre los grupos en el tiempo libre de eventos

SLP, Grupo de intervención: NeoAdyuvante + Estándar; n= 231																				
Cens. Acum al final interva	Ev. Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t: tiempo al final del intervalo (meses)	n _i = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev _i = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens. = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S _i = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev _i : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S _i = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionada al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	tS _i = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	tS _i = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumuladas (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	%S _i : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t/ nº pac inicio del estudio	tS _i : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)	tS _i : t libre de Ev acumulado de los Supervivientes, por ABC acumuladas (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	PTS _i : = prolongación del t de Supervivencia libre Ev K-M = [diferencia entre tS _i , acumulado intervenc y control] (meses)	PTS _i : = prolongación del t libre de Ev de los Supervivientes = [diferencia tS _i , acumulado intervenc y control] (meses)	
0	0	0	0	231	0	0	231	0,00%	100,0%	100,0%										
7	7	0	6	231	7	7	217	3,03%	97,0%	97,0%	5,9	5,9	6	93,9%	5,8	5,8	6	0,2	0,2	
8	13	6	12	217	6	1	210	2,76%	97,2%	94,3%	5,7	11,6	12	90,9%	5,5	11,4	12	0,8	0,7	
9	28	12	18	210	15	1	194	7,14%	92,9%	87,6%	5,5	17,1	18	84,0%	5,2	16,6	18	1,4	1,2	
14	41	18	24	194	13	5	176	6,70%	93,3%	81,7%	5,1	22,2	24	76,2%	4,8	21,4	24	1,8	1,5	
30	51	24	30	176	10	16	150	5,68%	94,3%	77,0%	4,8	26,9	30	64,9%	4,2	25,6	30	2,2	1,6	
52	53	30	36	150	2	22	126	1,33%	98,7%	76,0%	4,6	31,5	36	54,5%	3,6	29,2	36	2,6	1,8	
73	54	36	42	126	1	21	104	0,79%	99,2%	75,4%	4,5	36,1	42	45,0%	3,0	32,2	42	3,0	2,1	
95	56	42	48	104	2	22	80	1,92%	98,1%	74,0%	4,5	40,6	48	34,6%	2,4	34,6	48	3,5	2,4	
113	56	48	54	80	0	18	62	0,00%	100,0%	74,0%	4,4	45,0	54	26,8%	1,8	36,5	54	4,1	2,7	
124	56	54	60	62	0	11	51	0,00%	100,0%	74,0%	4,4	49,4	60	22,1%	1,5	37,9	60	4,6	2,9	
				Suma:	56	124	51													
				24%	Con Evento	54%	Censurados	22%	Supervivientes											

Este es t libre de evento acumulado de los supervivientes (es decir que no incluye el t libre de evento acumulado que aportan los censurados hasta que salen del ensayo)

SLP, Grupo de control: Estándar; n= 230																				
Cens. Acum al final interva	Ev. Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t: tiempo al final del intervalo (meses)	n _i = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev _i = nº Eventos (al final de cada intervalo)	Cens. = nº Censurados (al final de cada intervalo)	S _i = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev _i : % eventos de cada intervalo / nº pacientes en riesgo	% S _i = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionada al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	tS _i = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	tS _i = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumuladas (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	%S _i : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t/ nº pac inicio del estudio	tS _i : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)	tS _i : t libre de Ev acumulado de los Supervivientes, por ABC acumuladas (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	PTS _i : = prolongación del t de Supervivencia libre de evento K-M = [diferencia entre tS _i , acumulado intervenc y control] (meses)	PTS _i : = prolongación del t libre de Ev de los Supervivientes = [diferencia tS _i , acumulado intervenc y control] (meses)	
0	0	0	0	230	0	0	230	0,00%	100,0%	100,0%										
3	26	0	6	230	26	3	201	11,30%	88,7%	88,7%	5,7	5,7	6	87,4%	5,6	5,6	6			
4	38	6	12	201	12	1	188	5,97%	94,0%	83,4%	5,2	10,8	12	81,7%	5,1	10,7	12			
7	46	12	18	188	8	3	177	4,26%	95,7%	79,9%	4,9	15,7	18	77,0%	4,8	15,5	18			
8	55	18	24	177	9	1	167	5,08%	94,9%	75,8%	4,7	20,4	24	72,6%	4,5	19,9	24			
18	66	24	30	167	11	10	146	6,59%	93,4%	70,8%	4,4	24,8	30	63,5%	4,1	24,0	30			
43	70	30	36	146	4	25	117	2,74%	97,3%	68,9%	4,2	29,0	36	50,9%	3,4	27,5	36			
66	73	36	42	117	3	23	91	2,56%	97,4%	67,1%	4,1	33,1	42	39,6%	2,7	30,2	42			
90	75	42	48	91	2	24	65	2,20%	97,8%	65,6%	4,0	37,0	48	28,3%	2,0	32,2	48			
99	76	48	54	65	1	9	55	1,54%	98,5%	64,6%	3,9	40,9	54	23,9%	1,6	33,8	54			
113	77	54	60	55	1	14	40	1,82%	98,2%	63,4%	3,8	44,8	60	17,4%	1,2	35,0	60			
				Suma:	77	113	40													
				33%	Con Evento	49%	Censurados	17%	Supervivientes											

Este es t libre de evento acumulado de los supervivientes (es decir que no incluye el t libre de evento acumulado que aportan los censurados hasta que salen del ensayo)

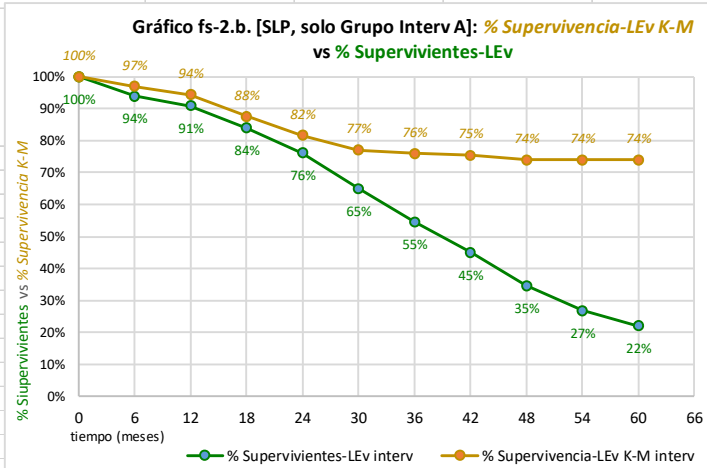
Abreviaturas: ABC: área bajo la curva; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo con un nivel de confianza del 95%; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; OR: odds ratio; RAR: reducción absoluta del riesgo.

Glosario de términos de primer orden: n_i: nº de pacientes en riesgo, debiendo especificarse cuando es al principio o al final del intervalo; t: tiempo en días, meses o años, debiendo especificarse cuando es al principio o al final del intervalo; Ev: evento (puede referirse a cualquier tipo de evento, por lo que debe especificarse, como el evento "muerte" o el evento "progresión o muerte"; Ev_i: nº de eventos al final de cada intervalo; %Ev_i: nº eventos/ nº de pacientes en riesgo) al final de cada intervalo; Ev_t: nº de eventos acumulados al final del tiempo t; Cens_t: nº de pacientes censurados al final de cada intervalo; Cens_t: nº de pacientes censurados acumulados al final del tiempo t; S_i: nº de supervivientes libres de evento al final de cada intervalo.

Glosario de términos que surgen de las operaciones entre los términos de primer orden: %S_i: % de Supervivencia libre de evento K-M al final de cada intervalo; %S_i: % de Supervivencia libre de evento K-M, condicionada al % de Supervivencia libre de evento K-M del intervalo acumulado anterior; tS_i: tiempo en días, meses o años de Supervivencia libre de evento K-M al final de cada intervalo, obtenido por el Área Bajo la Curva; tS_i: tiempo en días, meses o años de Supervivencia libre de evento K-M acumulado en el tiempo t, obtenido por las Áreas Bajo la Curva acumuladas en el tiempo t; PTS_i: prolongación del tiempo de Supervivencia libre de evento K-M acumulado del grupo de control = [diferencia entre los tS_i, de la intervención y del control]; **Mediana Supervivencia K-M:** mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M; %S_t: nº de Supervivientes libres de evento acumulados en el tiempo t/ nº de pacientes en riesgo en el inicio del estudio; tS_t: tiempo en días, meses o años que los Supervivientes permanecen libres de evento al final de cada intervalo, obtenido por el Área Bajo la Curva; tS_t: tiempo en días, meses o años que los Supervivientes permanecen libres de evento acumulado en el tiempo t, obtenido por las Áreas Bajo la Curva acumuladas en el tiempo t; PTS_t: prolongación del tiempo que los Supervivientes permanecen libres de evento en el grupo de intervención respecto al grupo = [diferencia entre los tS_t, de la intervención y del control]; **Mediana de Supervivientes:** mediana de tiempo que los Supervivientes permanecen libres de evento, que la establece el percentil 50.

Hoja fs-2.c [Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en mediana t Supervivencia libre del evento "progresión o muerte"; A vs B]: Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M y Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento, Grupo A [NeoAdyuvante+ Estándar] vs Grupo B [Estándar]; (Figura 1.b, del artículo original, pág 708)

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes-LEv interv	% Supervivencia-LEv K-M interv
0	100,00%	100,00%
6	93,94%	96,97%
12	90,91%	94,29%
18	83,98%	87,55%
24	76,19%	81,69%
30	64,94%	77,05%
36	54,55%	76,02%
42	45,02%	75,41%
48	34,63%	73,96%
54	26,84%	73,96%
60	22,08%	73,96%



Cálculo manual de la **Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M** y la **Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento**, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establecen

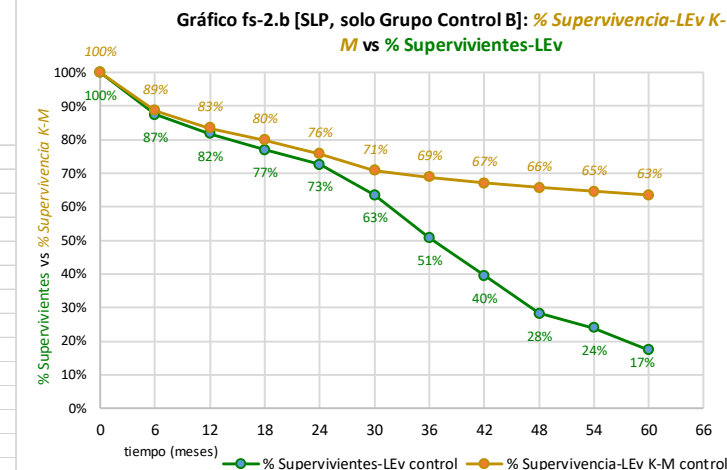
% S sup e inf	No alcan	No alcan	#####	6	t interva sup	60
	No alcan	50,0%	#####	#####	mediana t	#####
nº pac sup e inf			0	6	nº pac mediana	51
			#####	#####	Percentil mediana	22%
% S sup e inf	54,5%	45,0%	10%	6	t interva sup	36
	54,5%	50,0%	4,5%	2,9	mediana t	38,9
nº pac sup e inf	126	104	22	6	nº pac mediana	116
			11	3	Percentil mediana	50%

mediana t (meses)	No alc a 60 m	38,9
nº pac mediana	51	116
Percentil mediana	22%	50%

en la Supervivencia K-M, grupo intervenc

en los Supervivientes, grupo intervenc

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes-LEv control	% Supervivencia-LEv K-M control
0	100,0%	100,0%
6	87,4%	88,7%
12	81,7%	83,4%
18	77,0%	79,9%
24	72,6%	75,8%
30	63,5%	70,8%
36	50,9%	68,9%
42	39,6%	67,1%
48	28,3%	65,6%
54	23,9%	64,6%
60	17,4%	63,4%



Cálculo manual de la **Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M** y la **Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento**, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establecen

% S sup e inf	No alcan	No alcan	#####	6	t interva sup	60
	No alcan	50,0%	#####	#####	mediana t	#####
nº pac sup e inf			0	6	nº pac mediana	40
			#####	#####	Percentil mediana	17%
% S sup e inf	50,9%	39,6%	11%	6	t interva sup	36
	50,9%	50,0%	0,9%	0,5	mediana t	36,5
nº pac sup e inf	117	91	26	6	nº pac mediana	115
			2	0	Percentil mediana	50%

mediana t (meses)	No alc a 60 m	36,5
nº pac mediana	40	115
Percentil mediana	17%	50%

en la Supervivencia K-M, grupo control

en los Supervivientes, grupo control

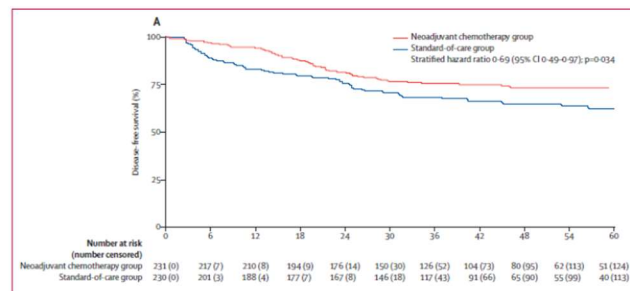
Tabla t-2 [SLP en tSEv, A vs B]: Cálculo de la **Supervivencia global en tiempo medio de Supervivencia Libre del evento "progresión o muerte"** por las áreas bajo las curvas.

En un área de: 54 meses	Grupo A: NeoAdyuvante + Estándar; n= 231	Grupo B: Estándar; n= 230	Dif Medias = PtSEv,	
	Media tSEv, meses	Media tSEv, meses	meses	días
Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en tiempo medio de Supervivencia Libre del evento "progresión o muerte"	45,0	40,9	4,1	123

Abreviaturas: NeoAdyuvante: tratamiento con FOLFIRINOX: folínico, fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino

Mediana de tiempo de Supervivencia Libre del evento "progresión o muerte"

Grupo A: NeoAdyuvante + Estándar; n= 231	Grupo B: Estándar; n= 230	Prolongación de la Mediana SLEv
Mediana de SLEv meses	Mediana de SLEv meses	meses
No alcanzada	No alcanzada	-----



Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses		días
Resto de t sin éxito	9,0	16,7%	274
PtSEv por la intervención	4,1	7,5%	123
tSEv sin la intervención	40,9	75,8%	1246
	54,00		1644

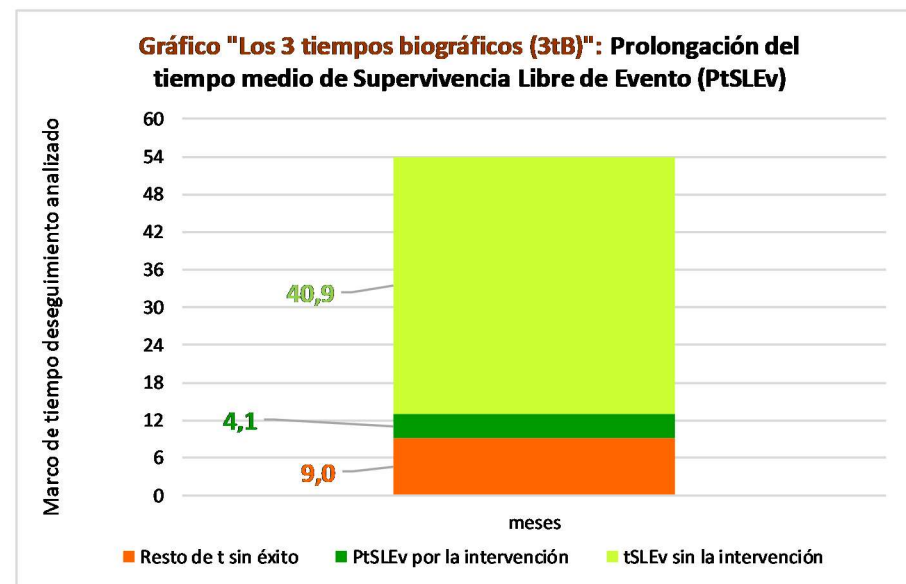
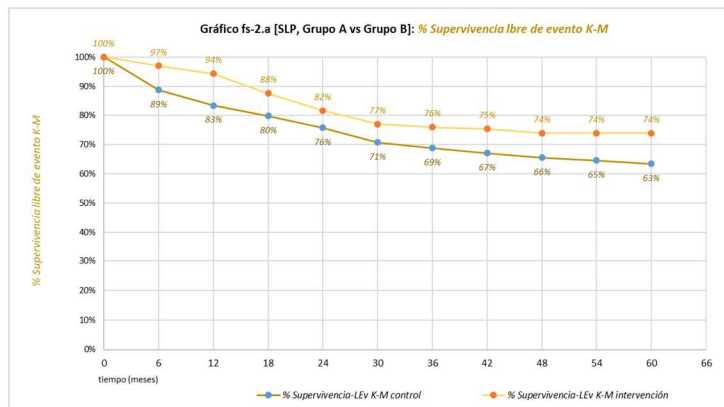


Gráfico g-2 [SLP en 3tB x 3dNNT, A vs B]: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la Supervivencia Libre de Progresión, a los 60 meses.

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	11,0	3	1	7	
	33,0	99,0	35,9	144,00	
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 11 del grupo Interv	meses de los 11 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito	9,00	99		144	0
tSLEv por la intervención	4,05		495		0
tSLEv sin la intervención	40,94			450	45
	54,00	594		594	
		432		378	
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	62,9		72,4		

20210501-ECA Prodig23 m60, CáRect-av Usu[NeoAdy vs no] +SLP ym =SG. Conroy
 Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, on behalf of the Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncolo

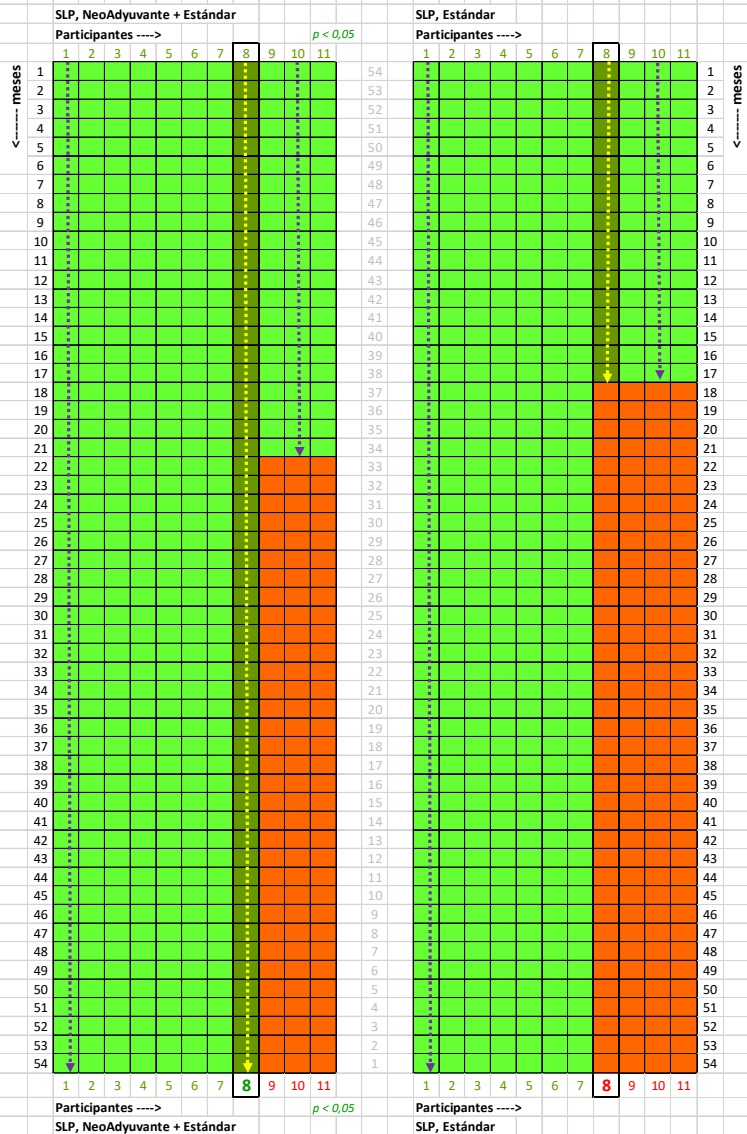
NOTA:
 puede representarse llegando los 11 pacientes, a los 54 meses

Supervivencia Libre de Progresión (SLP)

Grupo A [Niv + Ipi + 2c QMT], n= 361
 Grupo B [4c QMT], n= 358

En 54 meses por lectura directa en curva Kaplan-Meier

RA interv	RA contr	RAR	NNT
26,04%	35%	9%	10,7
Los 3 destinos NNT	2,8	1,0	6,91
64,6%	74,0%		$p < 0,05$



Hoja fs-3.b [Supervivencia Libre de Metástasis (SLm) en % y t medio de Supervivencia libre del evento "metástasis o muerte"; A vs B]: % de Supervivencia libre de evento K-M y tiempo medio de Supervivencia libre de evento K-M y % de Supervivientes libres de evento y tiempo medio que permanecen libres de evento, Grupo A [NeoAdyuvante+ Estándar] vs Grupo B [Estándar]; (Figura 1.b, art original, pág 708)

Diferencias entre los grupos en el tiempo libre de eventos

SLm, Grupo de intervención: NeoAdyuvante + Estándar; n= 231																				
Cens. Acum al final interva	Ev. Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t; tiempo al final del intervalo (meses)	n _i = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev _i = n° Eventos (al final de cada intervalo)	Cens _i = n° Censurados (al final de cada intervalo)	S _i = n° de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev _i : % eventos de cada intervalo / n° pacientes en riesgo	% S _i = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	tS _i = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	tS _i = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumuladas (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	%S _i : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t/ n° pac inicio del estudio	tS _i : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)	tS _i : t libre de Ev acumulado de los Supervivientes, por ABC acumuladas (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	Pts _i = prolongación del t de Supervivencia libre Ev K-M = [diferencia entre tS _i , acumulado intervenc y control] (meses)	Pts _i = prolongación del t libre de Ev de los Supervivientes = [diferencia tS _i , acumulado intervenc y control] (meses)	
0	0	0	0	231	0	0	231	0,00%	100,0%	100,0%				100,0%						
7	6	0	6	231	6	7	218	2,60%	97,4%	97,4%	5,9	5,9	6	94,4%	5,8	5,8	6	0,2	0,2	
8	11	6	12	218	5	1	212	2,29%	97,7%	95,2%	5,8	11,7	12	91,8%	5,6	11,4	12	0,8	0,7	
9	22	12	18	212	11	1	200	5,19%	94,8%	90,2%	5,6	17,3	18	86,6%	5,4	16,8	18	1,4	1,2	
14	33	18	24	200	11	5	184	5,50%	94,5%	85,3%	5,3	22,5	24	79,7%	5,0	21,8	24	2,0	1,6	
31	44	24	30	184	11	17	156	5,98%	94,0%	80,2%	5,0	27,5	30	67,5%	4,4	26,2	30	2,4	1,8	
54	46	30	36	156	2	23	131	1,28%	98,7%	79,1%	4,8	32,3	36	56,7%	3,7	29,9	36	2,8	2,0	
76	46	36	42	131	0	22	109	0,00%	100,0%	79,1%	4,7	37,0	42	47,2%	3,1	33,0	42	3,3	2,2	
98	47	42	48	109	1	22	86	0,92%	99,1%	78,4%	4,7	41,7	48	37,2%	2,5	35,5	48	3,8	2,6	
117	49	48	54	86	2	19	65	2,33%	97,7%	76,6%	4,7	46,4	54	28,1%	2,0	37,5	54	4,4	2,9	
130	49	54	60	65	0	13	52	0,00%	100,0%	76,6%	4,6	51,0	60	22,5%	1,5	39,0	60	4,9	3,0	
Suma:				49	130	52														
				21%	56%	23%														
				Con Evento	Censurados	Supervivientes														

Este es t libre de evento acumulado de los supervivientes (es decir que no incluye el t libre de evento acumulado que aportan los censurados hasta que salen del ensayo)

SLm, Grupo de control: Estándar; n= 230																				
Cens. Acum al final interva	Ev. Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t; tiempo al final del intervalo (meses)	n _i = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Ev _i = n° Eventos (al final de cada intervalo)	Cens _i = n° Censurados (al final de cada intervalo)	S _i = n° de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Ev _i : % eventos de cada intervalo / n° pacientes en riesgo	% S _i = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% S _i = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	tS _i = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	tS _i = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumuladas (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	%S _i : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t/ n° pac inicio del estudio	tS _i : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)	tS _i : t libre de Ev acumulado de los Supervivientes, por ABC acumuladas (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	Pts _i = prolongación del t de Supervivencia libre Ev K-M = [diferencia entre tS _i , acumulado intervenc y control] (meses)	Pts _i = prolongación del t libre de Ev de los Supervivientes = [diferencia tS _i , acumulado intervenc y control] (meses)	
0	0	0	0	230	0	0	230	0,00%	100,0%	100,0%				100,0%						
3	25	0	6	230	25	3	202	10,87%	89,1%	89,1%	5,7	5,7	6	87,8%	5,6	5,6	6			
4	35	6	12	202	10	1	191	4,95%	95,0%	84,7%	5,2	10,9	12	83,0%	5,1	10,8	12			
7	45	12	18	191	10	3	178	5,24%	94,8%	80,3%	5,0	15,8	18	77,4%	4,8	15,6	18			
8	52	18	24	178	7	1	170	3,93%	96,1%	77,1%	4,7	20,6	24	73,9%	4,5	20,1	24			
18	59	24	30	170	7	10	153	4,12%	95,9%	73,9%	4,5	25,1	30	66,5%	4,2	24,3	30			
44	63	30	36	153	4	26	123	2,61%	97,4%	72,0%	4,4	29,5	36	53,5%	3,6	27,9	36			
68	66	36	42	123	3	24	96	2,44%	97,6%	70,3%	4,3	33,7	42	41,7%	2,9	30,8	42			
92	68	42	48	96	2	24	70	2,08%	97,9%	68,8%	4,2	37,9	48	30,4%	2,2	32,9	48			
102	68	48	54	70	0	10	60	0,00%	100,0%	68,8%	4,1	42,0	54	26,1%	1,7	34,6	54			
117	70	54	60	60	2	15	43	3,33%	96,7%	66,5%	4,1	46,1	60	18,7%	1,3	36,0	60			
Suma:				70	117	43														
				30%	51%	19%														
				Con Evento	Censurados	Supervivientes														

Este es t libre de evento acumulado de los supervivientes (es decir que no incluye el t libre de evento acumulado que aportan los censurados hasta que salen del ensayo)

Abreviaturas: ABC: área bajo la curva; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo con un nivel de confianza del 95%; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; OR: odds ratio; RAR: reducción absoluta del riesgo.

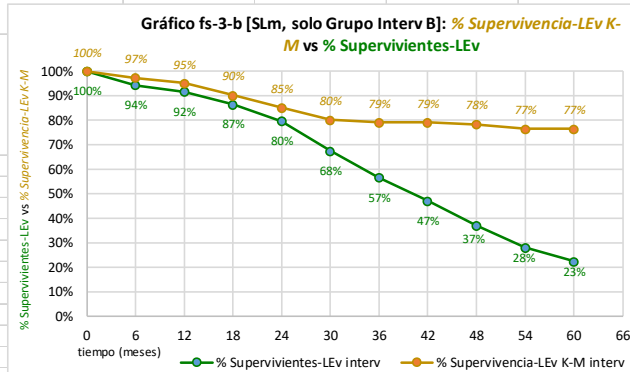
Glosario de términos de primer orden: n_i: n° de pacientes en riesgo, debiendo especificarse cuando es al principio o al final del intervalo; t: tiempo en días, meses o años, debiendo especificarse cuando es al principio o al final del intervalo; Ev: evento (puede referirse a cualquier tipo de evento, por lo que debe especificarse, como el evento "muerte" o el evento "progresión o muerte"; Ev_i: n° de eventos al final de cada intervalo; %Ev_i: n° eventos/ n° de pacientes en riesgo) al final de cada intervalo; Ev_t: n° de eventos acumulados al final del tiempo t; Cens_i: n° de pacientes censurados al final de cada intervalo; Cens_t: n° de pacientes censurados acumulados al final del tiempo t; S_i: n° de supervivientes libres de evento al final de cada intervalo.

Glosario de términos que surgen de las operaciones entre los términos de primer orden: %S_i: % de Supervivencia libre de evento K-M al final de cada intervalo; %S_t: % de Supervivencia libre de evento K-M, condicionado al % de Supervivencia libre de evento K-M del intervalo acumulado anterior; tS_i: tiempo en días, meses o años de Supervivencia libre de evento K-M al final de cada intervalo, obtenido por el Área Bajo la Curva; tS_t: tiempo en días, meses o años de Supervivencia libre de evento K-M acumulado en el tiempo t, obtenido por las Áreas Bajo la Curva acumuladas en el tiempo t; Pts_i: prolongación del tiempo de Supervivencia libre de evento K-M acumulado del grupo de intervención respecto al grupo de control = [diferencia entre los tS_i, de la intervención y del control]; Mediana Supervivencia K-M: mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M; %S_t: n° de Supervivientes libres de evento acumulados en el tiempo t/ n° de pacientes en riesgo en el inicio del estudio; tS_t: tiempo en días, meses o años que los Supervivientes permanecen libres de evento al final de cada intervalo, obtenido por el Área Bajo la Curva; tS_t: tiempo en días, meses o años que los Supervivientes permanecen libres de evento acumulado en el tiempo t, obtenido por las Áreas Bajo la Curva acumuladas en el tiempo t; Pts_t: polongación del tiempo que los Supervivientes permanecen libres de evento en el grupo de intervencion respecto al grupo = [diferencia entre los tS_t, de la intervención y del control]; Mediana de Supervivientes: mediana de tiempo que los Supervivientes permanecen libres de evento, que la establece el percentil 50.

Hoja fs-3.c [Supervivencia Libre de Metástasis (SLm) en mediana t Supervivencia libre del evento "metástasis o muerte"; A vs B]: Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M y Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento, Grupo A [NeoAdyuvante+ Estándar] vs Grupo B [Estándar]; (Figura 1.c, artículo original, pág 708)

Diferencias entre los grupos en las medianas de tiempo libres de eventos

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes-LEv interv	% Supervivencia-LEv K-M interv
0	100,0%	100,0%
6	94,4%	97,4%
12	91,8%	95,2%
18	86,6%	90,2%
24	79,7%	85,3%
30	67,5%	80,2%
36	56,7%	79,1%
42	47,2%	79,1%
48	37,2%	78,4%
54	28,1%	76,6%
60	22,5%	76,6%



Cálculo manual de la Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M y la Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establecen

% S sup e inf	No alcan	No alcan	#####	6	t interva sup	60
	No alcan	50,0%	#####	#####	mediana t	#####
nº pac sup e inf			0	6	nº pac mediana	52
			#####	#####	Percentil mediana	23%
% S sup e inf	56,7%	47,2%	10%	6	t interva sup	36
	56,7%	50,0%	6,7%	4,2	mediana t	40,2
nº pac sup e inf	131	109	22	6	nº pac mediana	116
			16	4	Percentil mediana	50%

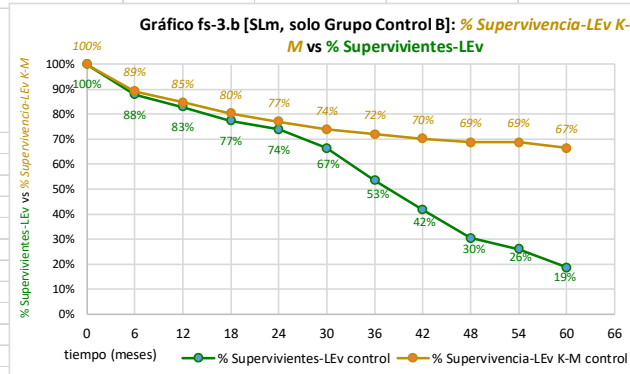
mediana t (meses)	No alc a 60 m	40,2
nº pac mediana	52	116
Percentil mediana	23%	50%

Diferencia entre los grupos en las Medianas del t libre de Ev en la Supervivencia K-M (meses)

Diferencia entre los grupos en las Medianas del t libre de Ev en los Supervivientes (meses)

No evaluable 2,4

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes-LEv control	% Supervivencia-LEv K-M control
0	100,0%	100,0%
6	87,8%	89,1%
12	83,0%	84,7%
18	77,4%	80,3%
24	73,9%	77,1%
30	66,5%	73,9%
36	53,5%	72,0%
42	41,7%	70,3%
48	30,4%	68,8%
54	26,1%	68,8%
60	18,7%	66,5%



Cálculo manual de la Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M y la Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establecen

% S sup e inf	No alcan	No alcan	#####	6	t interva sup	60
	No alcan	50,0%	#####	#####	mediana t	#####
nº pac sup e inf			0	6	nº pac mediana	43
			#####	#####	Percentil mediana	19%
% S sup e inf	53,5%	41,7%	12%	6	t interva sup	36
	53,5%	50,0%	3,5%	1,8	mediana t	37,8
nº pac sup e inf	123	96	27	6	nº pac mediana	115
			8	2	Percentil mediana	50%

mediana t (meses)	No alc a 60 m	37,8
nº pac mediana	43	115
Percentil mediana	19%	50%

en la Supervivencia K-M, grupo control

en los Supervivientes, grupo control

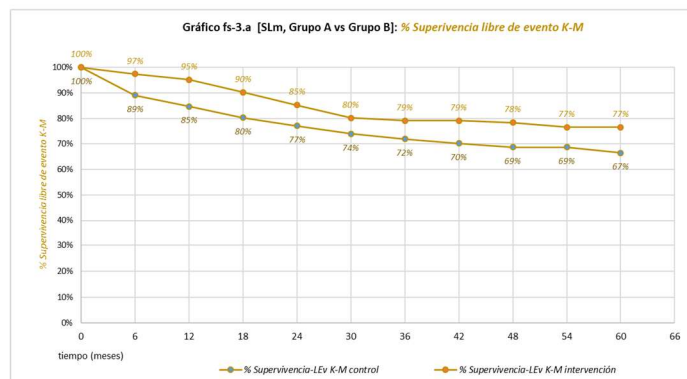
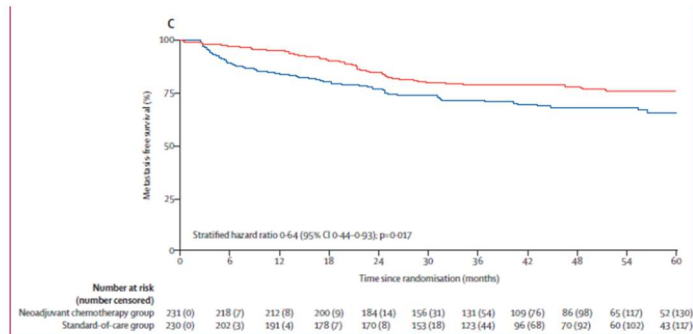
Tabla t-3 [SLm en tSEv, A vs B]: Cálculo de la *Supervivencia global en tiempo medio de Supervivencia Libre del evento "metástasis o muerte"* por las áreas bajo las curvas.

En un área de: 48 meses	Grupo A: NeoAdyuvante + Estándar; n= 231	Grupo B: Estándar; n= 230		
	Media tSEv, meses	Media tSEv, meses	Dif Medias = PtSEv, meses	Dif Medias = PtSEv, días
Supervivencia Libre de Metástasis (SLm) en tiempo medio de Supervivencia Libre del evento "metástasis o muerte"	40,6	37,0	3,5	107

Abreviaturas: NeoAdyuvante: tratamiento con FOLFIRINOX: folínico, fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino

Mediana de tiempo de Supervivencia Libre del evento "metástasis o muerte"

Grupo A: NeoAdyuvante + Estándar; n= 231	Grupo B: Estándar; n= 230	
Mediana de SLEv meses	Mediana de SLEv meses	Prolongación de la Mediana SLEv meses
No alcanzada	No alcanzada	-----



Los 3 tiempos biográficos (3tB)

	meses		días
Resto de t sin éxito	7,4	15,5%	227
PtSEv por la intervención	3,5	7,3%	107
tSEv sin la intervención	37,0	77,2%	1127
	48,00		1461

Gráfico "Los 3 tiempos biográficos (3tB): Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSEv)

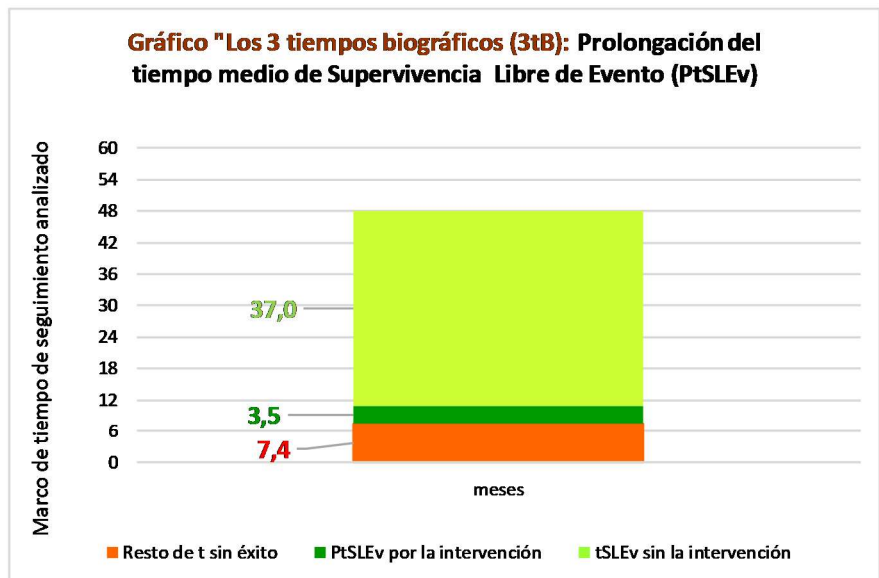


Gráfico g-3 [SLP en 3tB x 3dNNT, A vs B]: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la *Supervivencia Libre de Metástasis*, a los 54 meses.

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	10,0	2	1	7	
	45,0	90,0	43,5	129,00	
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 10 del grupo interv	meses de los 10 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito	9,00	90	131		
PTSLEv por la intervención	4,05				
tSLEv sin la intervención	40,94	450	409	41	
	54,00	540	540		

20210501-ECA Prodiges m60, CáRect-av Usu[NeoAdy vs no] +SLP ym =SG. Conroy
 Conroy T, Bosses JF, Etienne PL, on behalf of the Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche

Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	18,0	31,4
---	------	------

NOTA:
 puede representarse llegando los 10 pacientes, a los 54 meses

Supervivencia Libre de Metástasis (SLm)

Grupo A [Niv + Ipi + 2c QMT], n= 361
 Grupo B [4c QMT], n= 358

En 48 meses por lectura directa en curva Kaplan-Meier

RA interv	RA contr	RAR	NNT
21,58%	31%	10%	10,4
Los 3 destinos NNT	2,2	1,0	7,15
68,8%	78,4%		$p < 0,05$

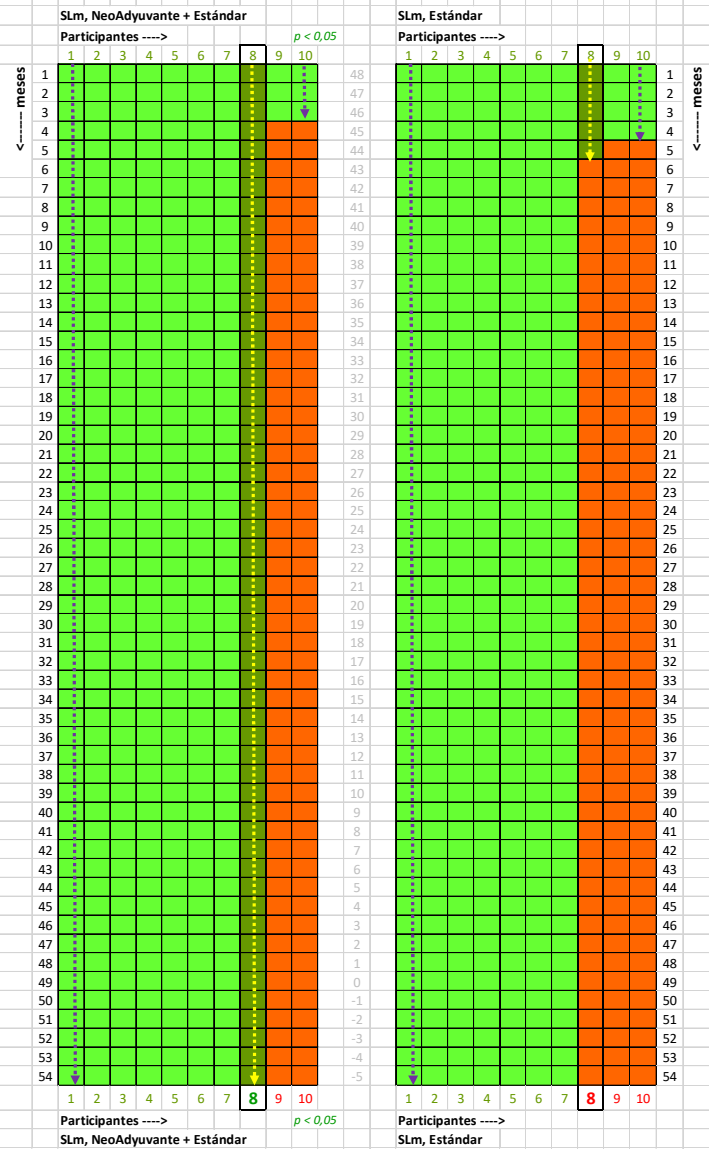


Tabla nnt-2: Efectos adversos (EA) registrados por los investigadores, sólo en la población de seguridad que llegó a recibir la QMT adyuvante tras la cirugía.

ECA PRODIGE 23 durante un tiempo de observación de 0 meses	NeoAdyuvante + Estándar; n= 163	Estándar; n= 158	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
EA Grados 1 y 2 (*)	89 (54,6%)	36 (22,8%)	2,4 (1,74-3,3)	31,82% (-42,29% a -22,35%)	-3 (-4 a -2)	99,99%
EA Grado 3 (*)	68 (41,7%)	103 (65,2%)	0,64 (0,52-0,79)	23,47% (13,37% a 34,35%)	4 (3 a 7)	98,79%
EA Grado 4 (*)	5 (3,1%)	14 (8,9%)	0,35 (0,13-0,94)	5,79% (0,06% a 11,05%)	17 (9 a 1739)	59,44%
EA Grado 5 (*)	0 (0%)	3 (1,9%) (**)	-----	1,9% (-1,64% a 4,52%)	53 (22 a -61)	42,37%

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:	
NeoAdyuvante + Tratamiento Estándar	Tratamiento Estándar

55	23
42	65
3	9
0	2

Abreviaturas: EA: efecto adverso; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (por incidencias acumuladas); NeoAdyuvante: tratamiento con FOLFIRINOX: folínico, fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino

(*) **Grado 1:** Leve; asintomáticos o síntomas leves; solamente observaciones clínicas o diagnósticas; intervención no indicada. **Grado 2:** Moderado; intervención mínima, local o no invasiva indicada; limitación apropiada para la edad de las actividades de la vida diaria (AVD) instrumentales (preparar comidas, comprar comestibles o ropa, usar el teléfono, administrar dinero, etc.). **Grado 3:** Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacitación para las actividades de la vida diaria (AVD) de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama. **Grado 4:** Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5:** Muerte relacionada con algún efecto adverso.

(**) Dos eventos estaban relacionados con el tratamiento del estudio (una muerte súbita y un paciente con insuficiencia coronaria) y uno no estaba relacionado (hemorragia meníngea por rotura de aneurisma).