

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

FLOT4: Supervivencia global y Libre de progresión del tratamiento perioperatorio con 5-Fluorouracilo + Leucovorín + Oxaliplatino + Docetaxel [FLOT] frente a Epirrubicina + Cisplatino + 5-Fluorouracilo o Capecitabina [ECF/ECX], en pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica, localmente avanzado, sin metástasis a distancia y resecable, durante 72 meses de observación.

Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, on behalf of the FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1948-1957.

Abreviaturas: EA: efecto/s adverso/s; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; K-M: según la función de Kaplan-Meier; LEv: libre del evento que se está midiendo; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre del evento que se está midiendo; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; tSLEv: tiempo de supervivencia libre del evento que se está midiendo; [Flu+Leu+Oxa+Doc]: fluorouracilo más leucovorín más oxaliplatino más docetaxel; [Epi+Cis+(Flu/Cap)]: epirrubicina más cisplatino más fluorouracilo o capecitabina.

INTRODUCCIÓN: El pronóstico de los pacientes con cáncer de estómago o de la unión gastroesofágica es desfavorable. El único tratamiento curativo es el quirúrgico, siendo la mediana del tiempo de Supervivencia Global, en series históricas, de unos 18 meses cuando se utiliza como modalidad terapéutica única.

Frente a la cirugía sola, algunas estrategias terapéuticas como la radioquimioterapia complementaria o la quimioterapia perioperatoria han demostrado aumentar la Supervivencia Global de los pacientes.

En 2006 el estudio MAGIC estableció el tratamiento quimioterápico perioperatorio a base de Epirrubicina + Cisplatino + 5-Fluorouracilo [Epi+Cis+Flu] como el estándar de tratamiento del cáncer de estómago en Europa, al aumentar el % de Supervivencia Global de los pacientes frente a la cirugía sola, que alcanzaron a los 5 años un 36% frente a un 23%, respectivamente. Estos resultados se reprodujeron en el estudio francés FNCLCC/FFCD 9703.3, que utilizó Cisplatino + 5-Fluorouracilo como esquema quimioterápico perioperatorio.

Paralelamente se desarrollaron estudios que demostraron la equivalencia de Oxaliplatino frente a Cisplatino, y de Capecitabina frente a 5-Fluorouracilo, tanto en el escenario de enfermedad metastásica como localizada.

A pesar de estos avances, las tasas de supervivencia siguen siendo poco satisfactorias, por lo que en los últimos años se han desarrollado estudios destinados a optimizar el esquema de tratamiento quimioterápico perioperatorio, demostrando el esquema 5-Fluorouracilo + Leucovorín + Oxaliplatino + Docetaxel [Flu+Leu+Oxa+Doc] una elevada tasa de respuestas patológicas en un ensayo clínico fase 2.

El FLOT-4-AIO es un ensayo clínico fase 2-3, multicéntrico, aleatorizado y no enmascarado, que pretende comparar la Supervivencia Global del esquema 5-Fluorouracilo + Leucovorín + Oxaliplatino + Docetaxel [Flu+Leu+Oxa+Doc] frente al esquema Epirrubicina + Cisplatino + 5-Fluorouracilo o Capecitabina [Epi+Cis+(Flu/Cap)].

OBJETIVO: Comparar los beneficios (Supervivencia global y Libre de progresión) y los efectos adversos del tratamiento perioperatorio con el esquema 5-Fluorouracilo + Leucovorín + Oxaliplatino + Docetaxel [Flu+Leu+Oxa+Doc] frente al esquema Epirrubicina + Cisplatino + 5-Fluorouracilo o Capecitabina [Epi+Cis+(Flu/Cap)], en pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica, localmente avanzado, sin metástasis a distancia y resecable.

MÉTODOS: Ensayo clínico Fase 2/3, aleatorizado, controlado, abierto para pacientes, médicos y para la asignación de los eventos, multicéntrico, estratificado por 4 criterios: a) años de edad (<60, vs 60-69 vs ≥70); b) escala ECOG (0 ó 1 vs 2); c) estadificación de los ganglios linfáticos (N- vs N+); y d) localización del tumor primario (UGE-Tipo 1 vs UGE-Tipo 2 ó 3 vs estómago).

RESULTADOS: En un período de observación de 72 meses, para las variables de beneficios se evaluaron 356 pacientes en el Grupo de intervención A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc] y 360 en el Grupo de control B: ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)]. Y para los efectos adversos, 354 y 354 respectivamente.

Los 9 factores clínicos (covariables) que midieron los investigadores en el inicio (baseline) 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 la variable Supervivencia Global y la variable Supervivencia Libre de Progresión, 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 y 2**.

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 RESULTADOS: % DE PACIENTES, TIEMPO MEDIO Y MEDIANA DE TIEMPO LIBRES DEL EVENTO “MUERTE”.

Cohorte completa, Grupo de intervención A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc] vs Grupo de control B: ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)]: En el **% de pacientes y tiempo medio de Supervivencia-LEv K-M** se obtienen diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo A de intervención frente al grupo B de control en los cortes temporales trimestrales de 24, 36, 48, 60 y 72 meses (**hoja fs-1**). En el corte a los 36 meses, los **% de pacientes libres de evento en la Supervivencia-**

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/>

LEv K-M fue un 59% en el grupo A de intervención frente a un 50% en el grupo B de control, HR 0,76 (0,61-0,95); RAR 9,0%; NNT 11 (6 a 56) en los 36 meses. Los 3 destinos del NNT = 11 se distribuyeron así: **a)** 5 libres de evento en ambos grupos; **b)** 5 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 36 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 25,6 meses de tiempo medio libre de evento en ambos grupos; **b)** 8,1 meses de tiempo con el evento muerte, y por tanto sin éxito en ambos grupos; y **c)** 2,1 meses (65 días) de Prolongación del tiempo medio libre de evento gracias a la intervención (tabla t-1).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del NNT = 11, encontramos que, de cada 11 pacientes: **a)** 5 no tendrán el evento muerte durante los 36 meses en ambos grupos; **b)** 5 tendrán el evento muerte tras 18 meses con la intervención y tras 17 meses con el control; y **c)** 1 evitará el evento muerte durante los 36 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento muerte tras 17 meses en el grupo de control (gráfico g-1.a).

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 52% y 41% de pacientes censurados en el grupo de intervención y de control respectivamente durante los 72 meses de observación:

1) % de pacientes libres del evento “muerte”: A los 72 meses en el grupo de intervención el % de pacientes libres del evento muerte fue un 48% en la Supervivencia-LEv K-M (formal), mientras que en ese corte temporal fue un 1% el de los Supervivientes-LEv reales que permanecen en la curva. En el grupo de control ese porcentaje fue un 37% y un 3% respectivamente (hoja f-s 1.a).

2) Tiempo medio libre del evento “muerte”: Mediante las Áreas Bajo las Curvas (ABC), se observa que, durante los 72 meses, en el grupo de intervención el tiempo medio en la Supervivencia-LEv K-M fue 46,5 meses, mientras que durante esos mismos 72 meses el tiempo medio en los Supervivientes-LEv fue 32,8 meses. En el grupo de control ese tiempo medio fue de 41,1 meses y de 30,5 meses respectivamente.

Prolongación del tiempo medio libre del evento “muerte” con la intervención respecto al control: Durante los 72 meses fue de 46,5 - 41,1 = 5,4 meses en la Supervivencia-LEv K-M y de 32,8 - 30,5 = 2,3 meses en los Supervivientes LEv (hoja f-s 1.b).

3) Mediana de tiempo libre del evento “muerte”: El grupo A de intervención la mediana de tiempo libre del evento muerte se alcanzó en la Supervivencia-LEv K-M a los 56,8 meses, cuando permanecían sin evento el 15% de los pacientes iniciales, mientras que se alcanzó en los Supervivientes-LEv a los 31 meses, cuando por definición operatoria permanecían sin evento el 50% de los pacientes iniciales. En el grupo B de control, esa mediana se alcanzó a los 37,5 meses (con un 36% aún sin evento), y a los 27,5 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 56,8 - 35,5 = 21,3 meses en la Supervivencia-LEv K-M y de 31 - 27,5 = 3,5 meses en los Supervivientes-LEv (hoja f-s 1.c).

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

Cohorte completa, Grupo de intervención A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc] vs Grupo de control B: ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)]: En el % de pacientes y tiempo medio de Supervivencia-LEv K-

M se obtienen diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo A de intervención frente al grupo B de control en los cortes temporales trimestrales de 12, 24, 36, 48, 60 y 72 meses (**hoja fs-2**). En el corte a los 36 meses, los *% de pacientes libres de evento en la Supervivencia-LEv K-M* fue un **47%** en el grupo A de intervención frente a un **38%** en el grupo B de control, *HR 0,77 (0,63-0,93)*; *RAR 9,7%*; *NNT 10 (6 a 38)* en los 36 meses. Los 3 destinos del $NNT = 10$ se distribuyeron así: **a)** 4 libres de evento en ambos grupos; **b)** 5 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 36 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** *21 meses de tiempo medio libre de evento* en ambos grupos; **b)** *12,4 meses de tiempo con el evento progresión o muerte*, y por tanto sin éxito en ambos grupos; y **c)** *2,6 meses (80 días) de Prolongación del tiempo medio libre de evento* gracias a la intervención (**tabla t-2**).

Al distribuir estos 3 tiempos biográficos sobre los tres destinos del $NNT = 10$, encontramos que, de cada 10 pacientes: **a)** 4 no tendrán el evento progresión o muerte durante los 36 meses en ambos grupos; **b)** 5 tendrán el evento progresión o muerte tras 11,2 meses con la intervención y tras 11 meses con el control; y **c)** 1 evitará el evento progresión o muerte durante los 36 meses en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento progresión o muerte tras 11 meses en el grupo de control (**gráfico g-2.a**).

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 45% y 34% de pacientes censurados en el grupo de intervención y de control respectivamente durante los 72 meses de observación:

1) % de pacientes libres del evento “progresión o muerte”: A los 72 meses en el grupo de intervención el % de pacientes libres del evento progresión o muerte fue un **42% en la Supervivencia-LEv K-M (formal)**, mientras que en ese corte temporal fue un **1% el de los Supervivientes-LEv reales que permanecen en la curva**. En el grupo de control ese porcentaje fue **un 33% y un 2%** 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 72 meses, en el grupo de intervención *el tiempo medio en la Supervivencia-LEv K-M fue 39,5 meses*, mientras que durante esos mismos 72 meses el tiempo medio en los Supervivientes-LEv fue **26,9 meses**. En el grupo de control ese tiempo medio fue **de 33,4 meses y de 23,8 meses** respectivamente.

Prolongación del tiempo medio libre del evento “progresión o muerte” con la intervención respecto al control: Durante los 72 meses fue **de $39,5 - 33,4 = 6,2$ meses en la Supervivencia-LEv K-M** y **de $26,9 - 23,8 = 3,1$ 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 progresión o muerte se alcanzó en la *Supervivencia-LEv K-M a los 31 meses, cuando permanecían sin evento el 37% de los pacientes iniciales*, mientras que se alcanzó en los Supervivientes-LEv a los **23,5 meses, cuando por definición operatoria permanecían sin evento el 50% de los pacientes iniciales**. En el grupo B de control, esa mediana se alcanzó **a los 20 meses (con un 47% aún sin evento)**, y a los **18 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 **$31 - 20 = 11$ meses en la Supervivencia-LEv K-M** y **de $23,5 - 18 = 5,5$ meses en los Supervivientes-LEv** (**hoja f-s 2.c**).

3º EFECTOS ADVERSOS REGISTRADOS POR LOS INVESTIGADORES, SIN DETERMINAR SI ESTÁN O NO RELACIONADOS LOS FÁRMACOS DE ESTUDIO.

Cohorte completa, Grupo de intervención A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc] vs Grupo de control B: ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)]:

EA Grados 3 ó 4

1) No se obtienen diferencias estadísticamente significativas en: **a)** Constipación (0,4%); **b)** Estomatitis o mucositis (2%); **c)** Leucopenia (26% vs 21%); **d)** Anemia (2,5% vs 5,6%); **e)** Trombocitopenia (2% vs 3%); **f)** AST aspartato aminotransferasa (0,8% vs 0,2%); **g)** ALT alanino aminotransferasa (2,2% vs 0,2%); **h)** Fiebre (1%); **i)** Dolor (6% vs 4%).

2) Se obtienen diferencias estadísticamente significativas a favor del Grupo de intervención A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc] en: **a)** Vómitos (2% vs 8%); **b)** Náuseas (7% vs 16%); **c)** Eventos tromboembólicos (3% vs 6%).

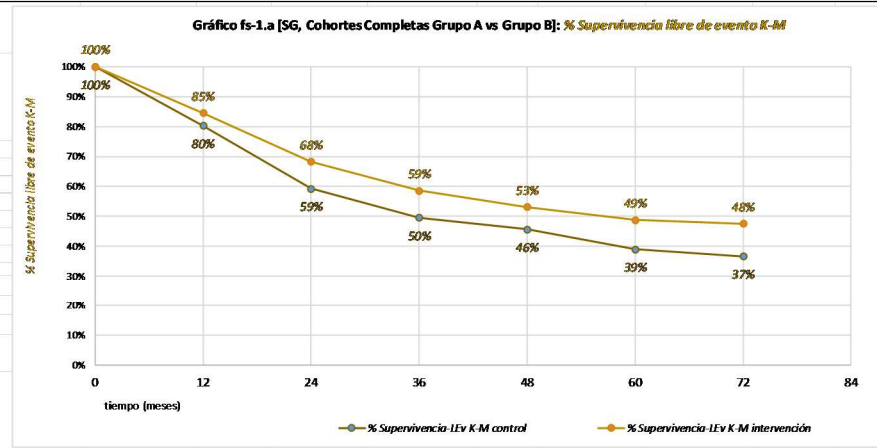
3) Se obtienen diferencias estadísticamente significativas en contra del Grupo de intervención A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc] en: **a)** Diarrea (10% vs 4%); **b)** Neutropenia (51% vs 39%); **c)** Alopecia (28% vs 21%); **d)** Infecciones (18% vs 8%); **e)** Neuropatía periférica (7% vs 2%).

La validez de la evidencia de estos EA (**tabla nnt-2**) la estimamos como MODERADA-BAJA.

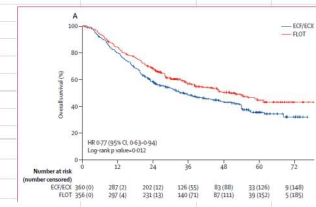
Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

Hoja fs-1.a [Supervivencia Global (SG) en % Supervivencia libre del evento "muerte", y los HR; CohCompl A vs B]: % de Supervivencia libre de evento K-M, y los HR, Grupo A [Fluorouracilo + Leucovorin + Oxaliplatino + Docetaxel] vs Grupo B [Epirubicina + Cisplatino + Fluorouracilo o Capecitabina]; (Figura A, pág 1953 artículo original)

Grupo de intervención A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc], n ₁ = 366							% Supervivencia libre de evento K-M condicionada a las censuras			Lím inferior IC 95%	Lím superior IC 95%	
Censur Acum al final interva	Evt Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	ti: tiempo al final del intervalo (meses)	ni = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Evi = nP Eventos (al final de cada intervalo)	Censi = nP Censurados (al final de cada intervalo)	Si = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Evi: % eventos de cada intervalo / nP pacientes en riesgo	% Si = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% St = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionada al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	$LIIC\ 95\% = S_1^{EXP(1-Z)} / (2 \cdot 100)$	$LIIC\ 95\% = S_1^{EXP(1-Z)} / (2 \cdot 100)$
0	0	0	0	356	0	0	356	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
4	55	0	12	356	55	4	297	15,45%	84,6%	84,6%	80%	86%
13	112	12	24	297	57	9	231	19,19%	80,8%	68,3%	63%	73%
71	145	24	36	231	33	58	140	14,29%	85,7%	58,6%	51%	66%
111	158	36	48	140	13	40	87	9,29%	90,7%	53,1%	43%	62%
152	165	48	60	87	7	41	39	8,05%	92,0%	48,9%	34%	62%
185	166	60	72	39	1	33	5	2,56%	97,4%	47,6%	9%	79%
46%	11%	43%		Suma:	166	185	5		Implicaría: 1-S₁ =	52,4%	% Eventos	
					47%	52%	1%					
					Con Evento	Censurados	Supervivientes					



Grupo de control B: ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)], n ₂ = 360							% Supervivencia libre de evento K-M condicionada a las censuras			Lím inferior IC 95%	Lím superior IC 95%	
Censur Acum al final interva	Evt Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	ti: tiempo al final del intervalo (meses)	ni = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Evi = nP Eventos (al final de cada intervalo)	Censi = nP Censurados (al final de cada intervalo)	Si = nº de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Evi: % eventos de cada intervalo / nP pacientes en riesgo	% Si = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% St = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionada al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	$LIIC\ 95\% = S_1^{EXP(1-Z)} / (2 \cdot 100)$	$LIIC\ 95\% = S_1^{EXP(1-Z)} / (2 \cdot 100)$
0	0	0	0	360	0	0	360	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
2	71	0	12	360	71	2	287	19,72%	80,3%	80,3%	76%	84%
12	146	12	24	287	75	10	202	26,13%	73,9%	59,3%	54%	64%
55	179	24	36	202	33	43	126	16,34%	83,7%	49,6%	42%	56%
88	189	36	48	126	10	33	83	7,94%	92,1%	45,7%	37%	54%
126	201	48	60	83	12	38	33	14,46%	85,5%	39,1%	26%	51%
148	203	60	72	33	2	22	9	6,06%	93,9%	36,7%	15%	59%
56%	9%	35%		Suma:	203	148	9		Implicaría: 1-S₁ =	63,3%	% Eventos	
					56%	41%	3%					
					Con Evento	Censurados	Supervivientes					



Test de log-rank (test de Mantel-Haenszel) para comparar la probabilidad de supervivencia entre grupos.																			
t ₀ : 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			Tiempo final de intervalo (meses)	% libre de evento en Función de Supervivencia K-M condicionada a las censuras		obtenidos por fórmula: S _t = e ^{-HR * t} => Log e ^{-S_t} = HR	HR _t	RAR	NNT	HR _t	LI IC = EXP(LNHR * (1,96**EE LNHR))	LS IC = EXP(LNHR * (1,96**EE LNHR))
	Grupos		Total	Grupos		Total	Grupos		Total		% Supervivencia 1Ev K-M control	% Supervivencia 1Ev K-M Intervención							
	A	B		A	B		A	B											
*	12	356	360	716	55	71	126	62,6	63,4	126	100,0%	100,0%	0	1,00					
*	24	297	287	584	57	75	132	67,1	64,9	132	80,3%	84,6%	12	0,76	4,3%	23	0,76	0,54	1,08
*	36	231	202	433	33	33	66	35,2	30,8	66	59,3%	68,3%	24	0,73	9,0%	11	0,73	0,57	0,93
*	48	140	126	266	13	10	23	12,1	10,9	23	49,6%	58,6%	36	0,76	9,0%	11	0,76	0,61	0,95
*	60	87	83	170	7	12	19	9,7	9,3	19	45,7%	53,1%	48	0,81	7,5%	13	0,81	0,65	1,00
*	72	39	33	72	1	2	3	1,6	1,4	3	39,1%	48,9%	60	0,76	9,8%	10	0,76	0,62	0,94
					166	203	369	188,4	180,6	369	36,7%	47,6%	72	0,74	10,9%	9	0,74	0,60	0,91
χ² cal=	2,673	+	2,7894	=	5,4621	g. l. = 1	Corresponde a p=	0,019											
							OR=	0,78											

p > 0,05 en el corte temporal a los 3 meses
 p < 0,05 en los cortes desde los 6 a los 18 meses

Hoja fs-1.b [Supervivencia Global (SG) en % y t medio de Supervivencia libre del evento "muerte"; CohCompl 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 [Fluorouracilo + Leucovorin + Oxaliplatino + Docetaxel] vs Grupo B [Epirubicina + Cisplatino + Fluorouracilo o Capecitabina]; (Figura A, pág 1953 artículo original)

Diferencias entre los grupos en el tiempo libre de eventos

Grupo de intervención A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc], n _i = 356										% Supervivencia libre de evento K-M condicionada a las censuras		tiempo de Supervivencia libre de evento K-M, por ABC		% Supervivientes libres de evento	tiempo libre de evento de los Supervivientes, por ABC		tiempo final del intervalo (meses)	PT _S : = prolongación del t de Supervivencia libre Ev K-M = [diferencia entre t _S , acumulado intervenc y control] (meses)		PT _S : = prolongación del t libre de Ev de los Supervivientes = [diferencia t _S , acumulado intervenc y control] (meses)
Const Acum al final interva	Evt Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t _i : tiempo al final del intervalo (meses)	ni = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Evi = n° Eventos (al final de cada intervalo)	Censi = n° Censurados (al final de cada intervalo)	Si = n° de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Evi: % eventos de cada intervalo / n° pacientes en riesgo	% Si = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% St = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionada al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	t _S : = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	t _S : = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumulados (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	%S _i : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t/ n° pac inicio del estudio	t _S : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)	t _S : t libre de Ev acumulado de los Supervivientes, por ABC acumuladas (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	PT _S : = prolongación del t libre de Ev de los Supervivientes = [diferencia t _S , acumulado intervenc y control] (meses)		
0	0	0	0	356	0	0	356	0,00%	100,0%	100,0%				100,0%						
4	55	0	12	356	55	4	297	15,45%	84,6%	84,6%	11,1	11,1	12	83,4%			12	0,3	0,2	
13	112	12	24	297	57	9	231	19,19%	80,8%	68,3%	9,2	20,2	24	64,9%	11,0	11,0	24	1,1	1,0	
71	145	24	36	231	33	58	140	14,29%	85,7%	58,6%	7,6	27,9	36	39,3%	8,9	19,9	36	2,1	1,8	
111	158	36	48	140	13	40	87	9,29%	90,7%	53,1%	6,7	34,6	48	24,4%	6,3	26,2	48	3,1	2,1	
152	165	48	60	87	7	41	39	8,05%	92,0%	48,9%	6,1	40,7	60	11,0%	3,8	30,0	60	4,2	2,3	
185	166	60	72	39	1	33	5	2,56%	97,4%	47,6%	5,8	46,5	72	1,4%	2,1	32,1	72	5,4	2,3	
				Suma:	166	185	5							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)						
					47%	52%	1%													
					Con Evento	Censurados	Supervivientes													

Grupo de control B: ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)], n _i = 360										% Supervivencia libre de evento K-M condicionada a las censuras		tiempo de Supervivencia libre de evento K-M, por ABC		% Supervivientes libres de evento	tiempo libre de evento de los Supervivientes, por ABC		tiempo final del intervalo (meses)	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)	
Const Acum al final interva	Evt Acum final interva	tiempo al inicio del intervalo (meses)	t _i : tiempo al final del intervalo (meses)	ni = pacientes en riesgo (al comienzo de cada intervalo)	Evi = n° Eventos (al final de cada intervalo)	Censi = n° Censurados (al final de cada intervalo)	Si = n° de supervivientes libres de evento (al final de cada intervalo)	%Evi: % eventos de cada intervalo / n° pacientes en riesgo	% Si = % libre Ev en la Supervivencia K-M en cada intervalo	% St = % libre de Ev en la Supervivencia K-M, condicionada al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del intervalo acumulado anterior	t _S : = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC de cada intervalo (meses)	t _S : = tiempo de Supervivencia libre Ev K-M, por ABC acumulados (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	%S _i : % supervivientes libres Ev acumulados en el tiempo t/ n° pac inicio del estudio	t _S : tiempo libre Ev de los Supervivientes en cada intervalo, por ABC (meses)	t _S : t libre de Ev acumulado de los Supervivientes, por ABC acumuladas (meses)	tiempo final del intervalo (meses)		
0	0	0	0	360	0	0	360	0,00%	100,0%	100,0%				100,0%					
2	71	0	12	360	71	2	287	19,72%	80,3%	80,3%	10,8	10,8	12	79,7%			12		
12	146	12	24	287	75	10	202	26,13%	73,9%	59,3%	8,4	19,2	24	56,1%	10,8	10,8	24		
55	179	24	36	202	33	43	126	16,34%	83,7%	49,6%	6,5	25,7	36	35,0%	8,2	18,9	36		
88	189	36	48	126	10	33	83	7,94%	92,1%	45,7%	5,7	31,4	48	23,1%	5,5	24,4	48		
126	201	48	60	83	12	38	33	14,46%	85,5%	39,1%	5,1	36,5	60	9,2%	3,5	27,9	60		
148	203	60	72	33	2	22	9	6,06%	93,9%	36,7%	4,5	41,1	72	2,5%	1,9	29,8	72		
				Suma:	203	148	9							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)					
					56%	41%	3%												
					Con Evento	Censurados	Supervivientes												

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.
 [Flu+Leu+Oxa+Doc]: fluorouracilo más leucovorin más oxaliplatino más docetaxel; [Epi+Cis+(Flu/Cap)]: epirubicina más cisplatino más fluorouracilo o capecitabina.

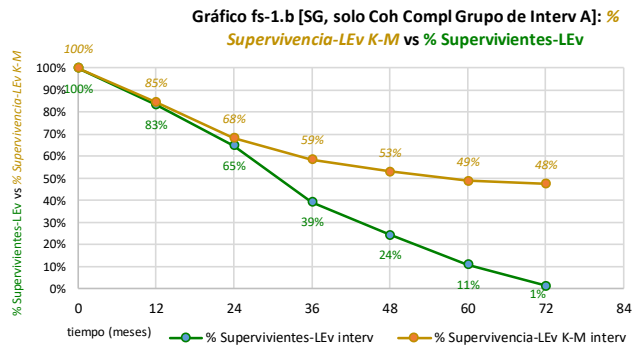
Glosario de términos de primer orden: n_i: n° de pacientes en riesgo, debiendo especificarse cuando es al principio o al final del intervalo; t: tiempo en días, meses o años, debiendo especificarse cuando es al principio o al final del intervalo; Ev: evento (puede referirse a cualquier tipo de evento, por lo que debe especificarse, como el evento "muerte" o el evento "progresión o muerte"; Evi: n° de eventos al final de cada intervalo; %Evi: n° eventos/ n° de pacientes en riesgo] al final de cada intervalo; Ev_t: n° de eventos acumulados al final del tiempo t; Censi: n° de pacientes censurados al final de cada intervalo; Censi_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, condicionada al % de Supervivencia libre de evento K-M del intervalo acumulado anterior; t_S: = 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; t_S: = 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; PT_S: = prolongación del tiempo de Supervivencia libre de evento K-M acumulado del grupo de intervención respecto al grupo de control = [diferencia entre los t_S, 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; t_S: 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; t_S: 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; PT_S: = polongación del tiempo que los Supervivientes permanecen libres de evento en el grupo de intervencion respecto al grupo = [diferencia entre los t_S, 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-1.c [Supervivencia Global (SG) en mediana t Supervivencia libre del evento "muerte"; CohCompl 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 [Fluorouracilo + Leucovorín + Oxaliplatino + Docetaxel] vs Grupo B [Epirubicina + Cisplatino + Fluorouracilo o Capecitabina]; (Figura A, pág 1953 artículo original)

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%
12	83,4%	84,6%
24	64,9%	68,3%
36	39,3%	58,6%
48	24,4%	53,1%
60	11,0%	48,9%
72	1,4%	47,6%



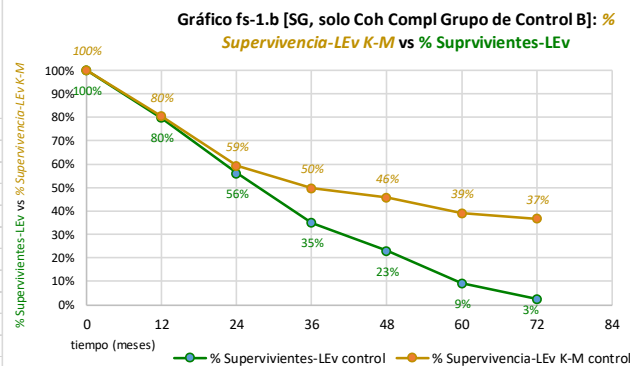
C culo manual de la Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M y la Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento, y del n  del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establecen

% S sup e inf	53,1%	48,9%	4%	12	t interva sup	48
	53,1%	50,0%	3,1%	8,8	mediana t	56,8
n� pac sup e inf	87	39	48	12	n� pac mediana	52
			35	9	Percentil mediana	15%
% S sup e inf	64,9%	39,3%	26%	12	t interva sup	24
	64,9%	50,0%	14,9%	7,0	mediana t	31,0
n� pac sup e inf	231	140	91	12	n� pac mediana	178
			53	7	Percentil mediana	50%

en la Supervivencia K-M, grupo intervenc	en los Supervivientes, grupo intervenc	
mediana t (meses)	56,8	31,0
n� pac mediana	52	178
Percentil mediana	15%	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)
21,3	3,5

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes-LEv control	% Supervivencia-LEv K-M control
0	100,0%	100,0%
12	79,7%	80,3%
24	56,1%	59,3%
36	35,0%	49,6%
48	23,1%	45,7%
60	9,2%	39,1%
72	2,5%	36,7%



C culo 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 n  del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establecen

% S sup e inf	59,3%	49,6%	10%	12	t interva sup	24
	59,3%	50,0%	9,3%	11,5	mediana t	35,5
n� pac sup e inf	202	126	76	12	n� pac mediana	129
			73	12	Percentil mediana	36%
% S sup e inf	56,1%	35,0%	21%	12	t interva sup	24
	56,1%	50,0%	6,1%	3,5	mediana t	27,5
n� pac sup e inf	202	126	76	12	n� pac mediana	180
			22	3	Percentil mediana	50%

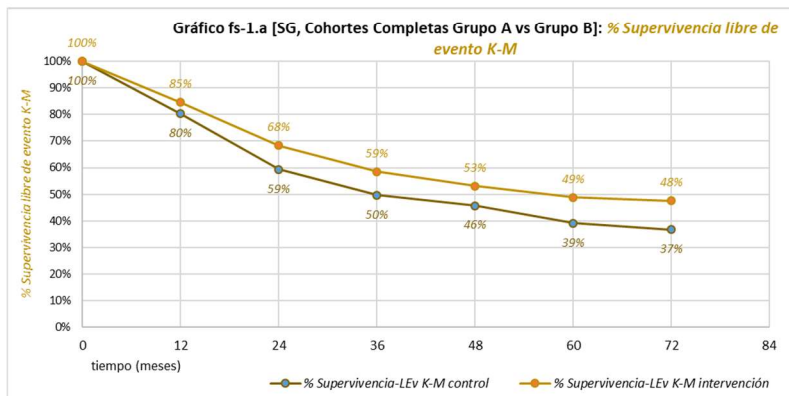
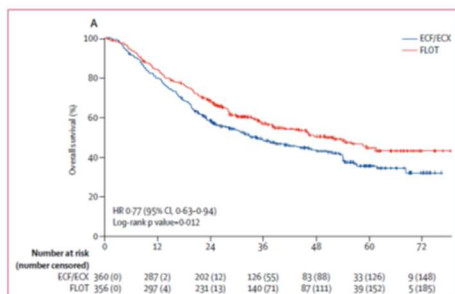
en la Supervivencia K-M, grupo intervenc	en los Supervivientes, grupo intervenc	
mediana t (meses)	35,5	27,5
n� pac mediana	129	180
Percentil mediana	36%	50%

Diferencia entre los grupos en las Medianas del t libre de Ev en los Supervivientes (meses)
21,3

Tabla t-1 [SG en tSEv, A vs B]: Cálculo de la "Supervivencia global en tiempo medio de Supervivencia Libre del evento muerte" por las áreas bajo las curvas.

En un área de: 36 meses	Grupo A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc], n= 356	Grupo B: ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)], n= 360	Diferencia de Medias = PtSEv, meses	Diferencia de Medias = PtSLEv, días
	Supervivencia Global en tiempo medio de Supervivencia Libre del evento "muerte"	27,9	25,7	2,1

Abreviaturas:



Mediana de tiempo de Supervivencia Libre del evento muerte

Grupo A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc], n= 356	Grupo B: ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)], n= 360	Prolongación de la Mediana de tiempo de SLEv meses
Mediana de tiempo de SLEv meses	Mediana de tiempo de SLEv meses	21,3
56,8	35,5	

Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	%	días
Resto de t sin éxito	8,1	22,6%	248
PtSLEv por la intervención	2,1	5,9%	65
tSLEv sin la intervención	25,7	71,5%	783
	36,0		1096

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

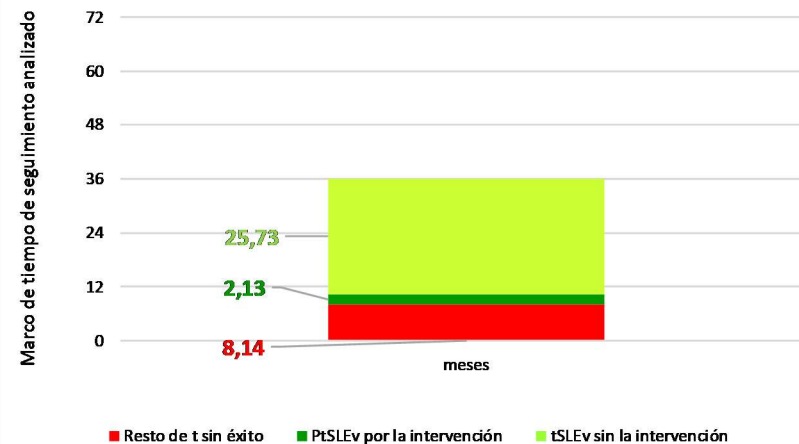


Gráfico g-1 [SG en 3tB x 3dNNT, A vs B]: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la *Supervivencia Global*, a los 36 meses.

Eduardo Ceballos Barbancho y Ofic Eval Mtos SES
 CáGastrUGE-av [FLOT vs ECF6C], m72; 19-ene-2023

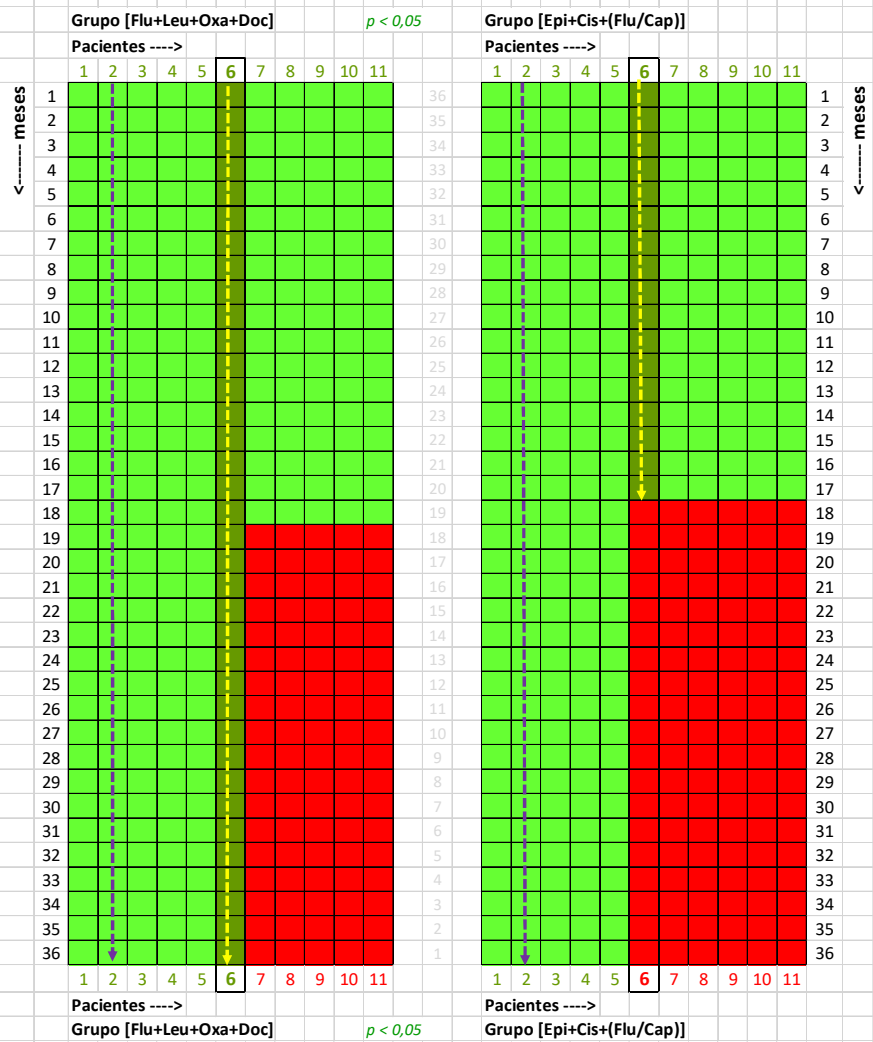
Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	11	5	1	5		20190511-ECA FLOT4 m72, CáGastrUGE-av [FLOT vs ECF6C] +SG SLP. Batran
	17,9	90	18,8	114		Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, on behalf of the FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil pl
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 11 del grupo Interv	meses de los 11 del grupo Contr			
Resto de t sin éxito	8,14	90	113			
tSLEV por la intervención	2,13	306				
tSLEV sin la intervención	25,73		283			
	36,00	396	396			

NOTA:
 Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento
 puede representarse llegando los 11 pacientes, a los 36 meses

Supervivencia Global
 Grupo A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc], n= 356
 Grupo B: ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)], n= 360

En 36 meses, calculado con la Función de Supervivencia K-M

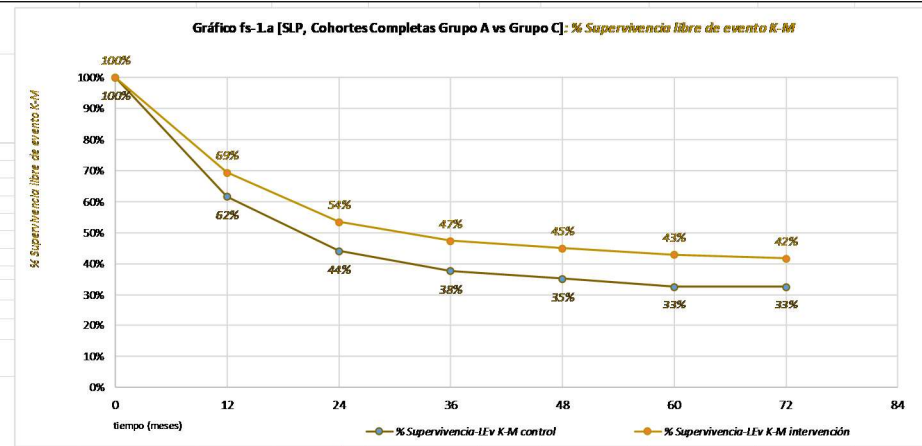
RA interv	RA contr	RAR	NNT
41,44%	50%	9%	11,2
Los 3 destinos NNT	4,6	1,0	5,54
	49,6%	58,6%	$p < 0,05$



Hoja fs-1.a [Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en % Supervivencia libre de evento "progresión o muerte", y los HR; CohCompl A vs C]: % de Supervivencia libre de evento K-M, y las HR, Grupo A [Fluorouracilo + Leucovorin + Oxaliplatino + Docetaxel] vs Grupo B [Epirubicina + Cisplatino + Fluorouracilo o Capecitabina]; (Figura B, pág 1953 artículo original.

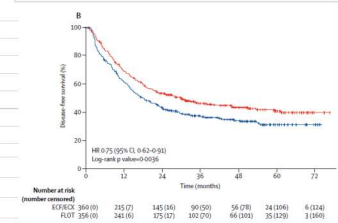
Grupo de intervención A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc], n₁= 356

Cens. Acum al final intervalo	Ev _i Acum final intervalo	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° 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 Evento Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del Intervalo acumulado anterior	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
0	0	0	0	356	0	0	356	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
6	109	0	12	356	109	6	241	30,62%	69,4%	69,4%	64%	74%
17	164	12	24	241	55	11	175	22,82%	77,2%	53,5%	48%	59%
70	184	24	36	175	20	53	102	11,43%	88,6%	47,4%	39%	55%
101	189	36	48	102	5	31	66	4,90%	95,1%	45,1%	35%	55%
129	192	48	60	66	3	28	35	4,55%	95,5%	43,1%	29%	56%
160	193	60	72	35	1	31	3	2,86%	97,1%	41,8%	4%	79%
52%	29%	20%		Suma:	193	160	3		Implicaría: 1-S_i =	58,2%	% Eventos	
					54%	45%	1%					
					Con Evento	Censurados	Supervivientes					



Grupo de control B: ECF/ECK = [Epi+Cis+(Flu/Cap)], n₂= 360

Cens. Acum al final intervalo	Ev _i Acum final intervalo	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° 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 Evento Supervivencia K-M, condicionado al % libre de Ev en la Supervivencia K-M del Intervalo acumulado anterior	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
0	0	0	0	360	0	0	360	0,00%	100,0%	100,0%	100%	100%
7	138	0	12	360	138	7	215	38,33%	61,7%	61,7%	56%	67%
16	199	12	24	215	61	9	145	28,37%	73,6%	44,2%	39%	50%
50	220	24	36	145	21	34	90	14,48%	85,5%	37,8%	31%	44%
78	226	36	48	90	6	28	56	6,67%	93,3%	35,3%	27%	44%
106	230	48	60	56	4	28	24	7,14%	92,9%	32,7%	21%	45%
124	230	60	72	24	0	18	6	0,00%	100,0%	32,7%	10%	58%
61%	25%	14%		Suma:	230	124	6		Implicaría: 1-S_i =	67,3%	% Eventos	
					64%	34%	2%					
					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	
12	356	360	716	109	138	247	122,8	124,2	247
24	241	215	456	55	61	116	61,3	54,7	116
36	175	145	320	20	21	41	22,4	18,6	41
48	102	90	192	5	6	11	5,8	5,2	11
60	66	56	122	3	4	7	3,8	3,2	7
72	35	24	59	1	0	1	0,6	0,4	1
				193	230	423	216,8	206,2	423

$\chi^2_{cal} = 2,605$ $\chi^2_{tab} = 2,7380$ $g. l. = 1$ $Corresponde a p = 0,021$

OR= 0,80 $p < 0,05$ en los cortes temporales de 12 a 84 meses

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 = HR ^t => Log _s S _i = HR		
	% Supervivencia-LEv K-M control	% Supervivencia-LEv K-M intervención		HR _i	RAR	NNT
	0	100,0%		100,0%	0	1,00
12	61,7%	69,4%	12	0,76	7,7%	13
24	44,2%	53,5%	24	0,76	9,4%	11
36	37,8%	47,4%	36	0,77	9,7%	10
48	35,3%	45,1%	48	0,76	9,8%	10
60	32,7%	43,1%	60	0,75	10,3%	10
72	32,7%	41,8%	72	0,78	9,1%	11

HR _i	LI IC = Exp(LogHR / 1,96*EE LogHR)	LS IC = Exp(LogHR + 1,96*EE LogHR)
0,76	0,59	0,97
0,76	0,62	0,94
0,77	0,63	0,93
0,76	0,63	0,93
0,75	0,62	0,91
0,78	0,65	0,94

Hoja fs-1.b [Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en % y t medio de Supervivencia libre del evento "progresión o muerte"; CohCompl A vs C]: % 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 [Fluorouracilo + Leucovorín + Oxaliplatino + Docetaxel] vs Grupo B [Epirubicina + Cisplatino + Fluorouracilo o Capecitabina]; (Figura B, pág 1953 artículo original.

Diferencias entre los grupos en el tiempo libre de eventos

Grupo de intervención A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc], n _i = 356										tiempo final del intervalo (meses)		tiempo final del intervalo (meses)							
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° 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 acumulada [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	356	0	0	356	0,00%	100,0%	100,0%									
6	109	0	12	356	109	6	241	30,62%	69,4%	69,4%	10,2	10,2	12	67,7%	10,1	10,1	12	0,5	0,5
17	164	12	24	241	55	11	175	22,82%	77,2%	53,5%	7,4	17,5	24	49,2%	7,0	17,1	24	1,5	1,5
70	184	24	36	175	20	53	102	11,43%	88,6%	47,4%	6,1	23,6	36	28,7%	4,7	21,7	36	2,6	2,2
101	189	36	48	102	5	31	66	4,90%	95,1%	45,1%	5,6	29,1	48	18,5%	2,8	24,6	48	3,8	2,6
129	192	48	60	66	3	28	35	4,55%	95,5%	43,1%	5,3	34,4	60	9,8%	1,7	26,3	60	5,0	3,0
160	193	60	72	35	1	31	3	2,86%	97,1%	41,8%	5,1	39,5	72	0,8%	0,6	26,9	72	6,2	3,1
Suma:				193	160	3								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)					
				54%	45%	1%													
				Con Evento	Censurados	Supervivientes													

Grupo de control B: ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)], n _i = 360										tiempo final del intervalo (meses)		tiempo final del intervalo (meses)							
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° 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 acumulada [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	360	0	0	360	0,00%	100,0%	100,0%									
7	138	0	12	360	138	7	215	38,33%	61,7%	61,7%	9,7	9,7	12	59,7%	9,6	9,6	12	0,5	0,5
16	199	12	24	215	61	9	145	28,37%	71,6%	44,2%	6,4	16,1	24	40,3%	6,0	15,6	24	1,5	1,5
50	220	24	36	145	21	34	90	14,48%	85,5%	37,8%	4,9	21,0	36	25,0%	3,9	19,5	36	2,6	2,2
78	226	36	48	90	6	28	56	6,67%	93,3%	35,3%	4,4	25,3	48	15,6%	2,4	21,9	48	3,8	2,6
106	230	48	60	56	4	28	24	7,14%	92,9%	32,7%	4,1	29,4	60	6,7%	1,3	23,3	60	5,0	3,0
124	230	60	72	24	0	18	6	0,00%	100,0%	32,7%	3,9	33,4	72	1,7%	0,5	23,8	72	6,2	3,1
Suma:				230	124	6								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)					
				64%	34%	2%													
				Con Evento	Censurados	Supervivientes													

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.
 [Flu+Leu+Oxa+Doc]: fluorouracilo más leucovorín más oxaliplatino más docetaxel; [Epi+Cis+(Flu/Cap)]: epirubicina más cisplatino más fluorouracilo o capecitabina.

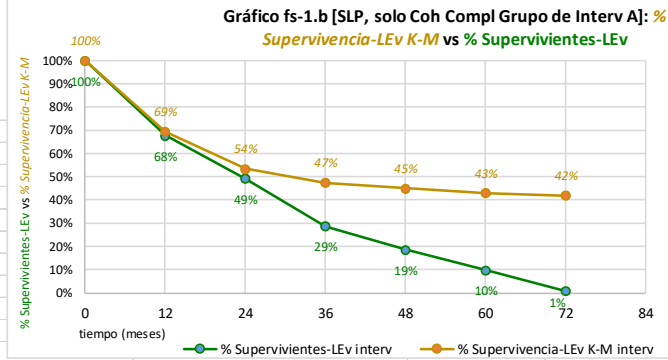
Glosario de términos de primer orden: n_i: n° de pacientes en riesgo, debiendo especificarse cuando es al principio o al final del intervalo; t: tiempo en días, meses o años, debiendo especificarse cuando es al principio o al final del intervalo; EV: evento (puede referirse a cualquier tipo de evento, 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_i: n° de eventos acumulados al final del tiempo t; Cens_i: n° de pacientes censurados al final de cada intervalo; Cens_i: 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_i: % 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_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 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_i: n° de Supervivientes libres de evento acumulados en el tiempo t/ n° de pacientes en riesgo en el inicio del estudio; tS_i: 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_i: 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_i: polongación del tiempo que los Supervivientes permanecen libres de evento en el grupo de intervención respecto al grupo = [diferencia entre los tS_i 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-1.c [Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en mediana t Supervivencia libre del evento "progresión o muerte"; CohCompl A vs C]: Mediana de tiempo de Supervivencia libre de evento K-M y Mediana de tiempo que permanecen los Supervivientes libres de evento, Grupo A [Fluorouracilo + Leucovorín + Oxaliplatino + Docetaxel] vs Grupo B [Epirubicina + Cisplatino + Flurouracilo o Capecitabina]; (Figura B, pág 1953 artículo original.

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%
12	67,7%	69,4%
24	49,2%	53,5%
36	28,7%	47,4%
48	18,5%	45,1%
60	9,8%	43,1%
72	0,8%	41,8%



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	53,5%	47,4%	6%	12	t interva sup	24
	53,5%	50,0%	3,5%	7,0	mediana t	31,0
nº pac sup e inf	175	102	73	12	nº pac mediana	133
			42	7	Percentil mediana	37%
% S sup e inf	67,7%	49,2%	19%	12	t interva sup	12
	67,7%	50,0%	17,7%	11,5	mediana t	23,5
nº pac sup e inf	241	175	66	12	nº pac mediana	178
			63	11	Percentil mediana	50%

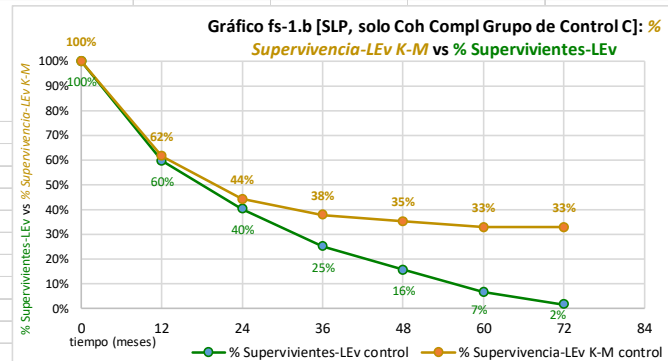
mediana t (meses)	en la Supervivencia K-M, grupo intervenc	en los Supervivientes, grupo intervenc
	31,0	23,5
nº pac mediana	133	178
Percentil mediana	37%	50%

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)

	11,0	5,5
--	------	-----

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes-LEv control	% Supervivencia-LEv K-M control
0	100,0%	100,0%
12	59,7%	61,7%
24	40,3%	44,2%
36	25,0%	37,8%
48	15,6%	35,3%
60	6,7%	32,7%
72	1,7%	32,7%



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	61,7%	44,2%	17%	12	t interva sup	12
	61,7%	50,0%	11,7%	8,0	mediana t	20,0
nº pac sup e inf	215	145	70	12	nº pac mediana	168
			47	8	Percentil mediana	47%
% S sup e inf	59,7%	40,3%	19%	12	t interva sup	12
	59,7%	50,0%	9,7%	6,0	mediana t	18,0
nº pac sup e inf	215	145	70	12	nº pac mediana	180
			35	6	Percentil mediana	50%

mediana t (meses)	en la Supervivencia K-M, grupo control	en los Supervivientes, grupo control
	20,0	18,0
nº pac mediana	168	180
Percentil mediana	47%	50%

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

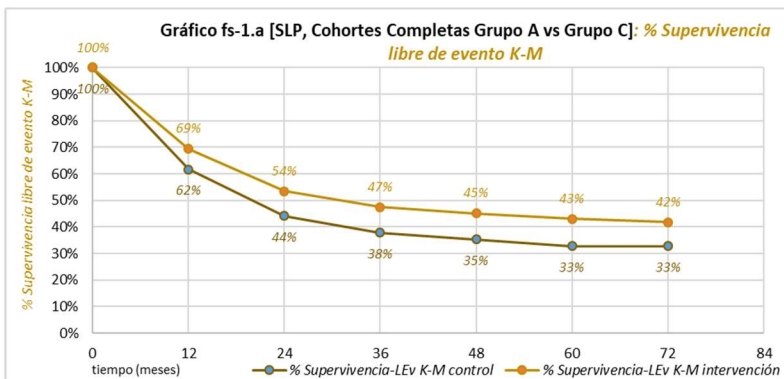
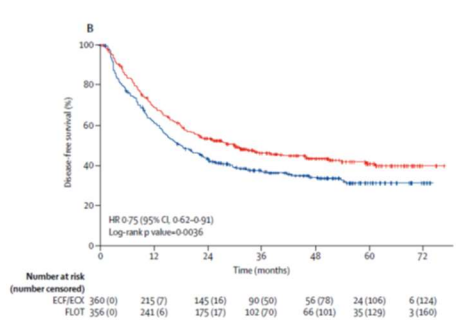
Diferencia entre los grupos en las Medianas del t libre de Ev en los Supervivientes (meses)

	2,0	0,0
--	-----	-----

Tabla t-2 [SLP en tSLEv, 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:	Grupo A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc], n= 356	Grupo B: ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)], n= 360	Diferencia de Medias = PtSLEv, meses	Diferencia de Medias = PtSLEv, días
	Media tSLEv, meses	Media tSLEv, meses		
36 meses				
Supervivencia Libre de Progresion en tiempo medio de Supervivencia Libre del evento "progresión o muerte"	23,6	21,0	2,6	80

Abreviaturas:



Mediana de tiempo de Supervivencia Libre del evento progresión o muerte

Grupo A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc], n= 356	Grupo B: ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)], n= 360	Prolongación de la Mediana de tiempo de SLEv meses
Mediana de tiempo de SLEv meses	Mediana de tiempo de SLEv meses	
31,0	20,0	11,0

Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses		días
Resto de t sin éxito	12,4	34,5%	378
PtSLEv por la intervención	2,6	7,3%	80
tSLEv sin la intervención	21,0	58,2%	638
	36,0		1096

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

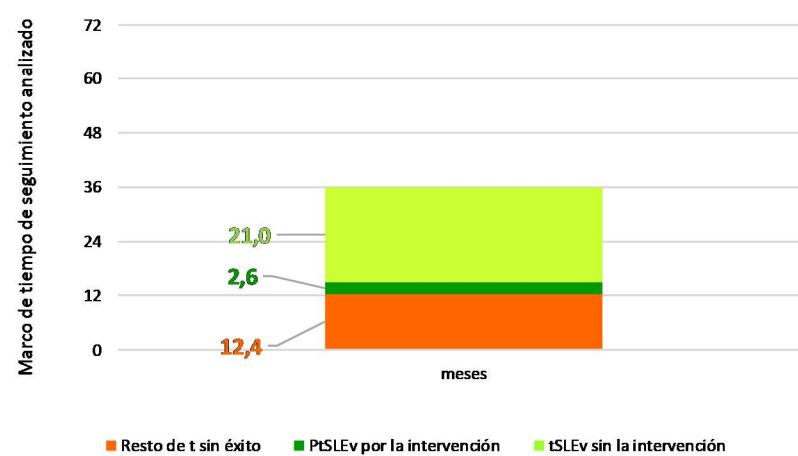


Tabla nnt-1 (Supervivencia-LEv K-M): Pacientes de 62 años [IQR, 52 a 69] con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica, localmente avanzado, sin metástasis a distancia, y resecable.

ECA FLOT4	Grupo de intervención A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc], n _i = 356	Grupo de control B: ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)], n _i = 360	Medidas del efecto, calculadas mediante la Función de Supervivencia K-M elaborada paso a paso en las hojas fs-1 y fs-2		
	% 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:

FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc]	ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)]
-----------------------------	----------------------------------

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

FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc], n _i = 356	ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)], n _i = 360	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)

Supervivencia Global (SG) en % de Supervivencia libre del evento "muerte" según Kaplan-Meier (tomado desde la hoja fs-1)

En	FLOT (%)	ECF/ECX (%)	HR (IC 95%)	RAR (%)	NNT	FLOT vs ECF/ECX
A los 12 meses	85%	80%	0,76 (0,54-1,08)	4,3%	23	
A los 24 meses	68%	59%	0,73 (0,57-0,93)	9,0%	11	
A los 36 meses	59%	50%	0,76 (0,61-0,95)	9,0%	11 (6 a 56)	41% / 39% / 20% 50% / 35% / 15%
A los 48 meses	53%	46%	0,81 (0,65-1,00)	7,5%	13	
A los 60 meses	49%	39%	0,76 (0,62-0,94)	9,8%	10 (6 a 41)	46% / 11% / 43% 56% / 9% / 35%
A los 72 meses	48%	37%	0,74 (0,6-0,91)	10,9%	9	47% / 1% / 52% 56% / 3% / 41%

SG en tSLEv K-M

En	FLOT	ECF/ECX	Diferencia
12	11,1	10,8	0,3
24	20,2	19,2	1,1
36	27,9	25,7	2,1
48	34,6	31,4	3,1
60	40,7	36,5	4,2
72	46,5	41,1	5,4

Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en % de Supervivencia libre del evento "progresión o muerte" según Kaplan-Meier (tomado desde la hoja fs-2)

En	FLOT (%)	ECF/ECX (%)	HR (IC 95%)	RAR (%)	NNT	FLOT vs ECF/ECX
A los 12 meses	69%	62%	0,76 (0,59-0,97)	7,7%	13	
A los 24 meses	54%	44%	0,76 (0,62-0,94)	9,4%	11	
A los 36 meses	47%	38%	0,77 (0,63-0,93)	9,7%	10 (6 a 38)	52% / 29% / 20% 61% / 25% / 14%
A los 48 meses	45%	35%	0,76 (0,63-0,93)	9,8%	10	
A los 60 meses	43%	33%	0,75 (0,62-0,91)	10,3%	10 (6 a 30)	54% / 10% / 36% 64% / 7% / 29%
A los 72 meses	42%	33%	0,78 (0,65-0,94)	9,1%	11	54% / 1% / 45% 64% / 2% / 34%

SLP en tSLEv K-M

En	FLOT	ECF/ECX	Diferencia
12	10,2	9,7	0,5
24	17,5	16,1	1,5
36	23,6	21,0	2,6
48	29,1	25,3	3,8
60	34,4	29,4	5,0
72	39,5	33,4	6,2

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; SLP: supervivencia libre de progresión; tSLEv: tiempo de supervivencia libre del evento que se está midiendo; [Flu+Leu+Oxa+Doc]: fluorouracilo más leucovorín más oxaliplatino más docetaxel; [Epi+Cis+(Flu/Cap)]: epirrubicina más cisplatino más fluorouracilo o capecitabina.

Tabla nnt-2: Efectos adversos (EA) de Grado 3 ó 4 que registran los investigadores en toda la cohorte, de los que se muestran los que han sucedido al menos en un 5% de los participantes

ECA FLOT4	Grupo de intervención A: FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc], n _i = 354	Grupo de control B: ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)], n _c = 354	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Hoja información al usuario (FACT BOX)

Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:	
FLOT = [Flu+Leu+Oxa+Doc]	ECF/ECX = [Epi+Cis+(Flu/Cap)]

EA Grados 3 ó 4 que han sucedido en ≥ 0,5% de los participantes

Constipación	2/354 (0,56%)	1/354 (0,28%)	2 (0,18-21,96)	-0,28% (-1,65% a 1,21%)	-354 (83 a -61)	8,36%
Estomatitis o mucositis	5/354 (1,41%)	10/354 (2,82%)	0,5 (0,17-1,45)	1,41% (-1,02% a 3,66%)	71 (27 a -98)	25,62%
Vómitos	7/354 (1,98%)	27/354 (7,63%)	0,26 (0,11-0,59)	5,65% (2,25% a 8,75%)	18 (11 a 44)	94,01%
Náuseas	26/354 (7,34%)	55/354 (15,54%)	0,47 (0,3-0,74)	8,19% (3,46% a 12,86%)	12 (8 a 29)	92,84%
Diarrea	34/354 (9,6%)	13/354 (3,67%)	2,62 (1,4-4,87)	-5,93% (-9,58% a -2,1%)	-17 (-48 a -10)	88,69%
Leucopenia	94/354 (26,55%)	75/354 (21,19%)	1,25 (0,96-1,63)	-5,37% (-11,65% a 0,87%)	-19 (115 a -9)	38,79%
Anemia	9/354 (2,54%)	20/354 (5,65%)	0,45 (0,21-0,97)	3,11% (-0,04% a 6,07%)	32 (16 a -2231)	55,01%
Trombocitopenia	7/354 (1,98%)	11/354 (3,11%)	0,64 (0,25-1,62)	1,13% (-1,45% a 3,59%)	89 (28 a -69)	15,75%
AST aspartato aminotransferasa	3/354 (0,85%)	1/354 (0,28%)	3 (0,31-28,7)	-0,56% (-1,98% a 1,07%)	-177 (94 a -51)	16,93%
ALT alanino aminotransferasa	8/354 (2,26%)	1/354 (0,28%)	8 (1,01-63,63)	-1,98% (-3,69% a 0,17%)	-51 (586 a -27)	65,11%
Neutropenia	181/354 (51,13%)	139/354 (39,27%)	1,3 (1,1-1,54)	-11,86% (-19,2% a -4,71%)	-8 (-21 a -5)	88,72%
Fiebre	4/354 (1,13%)	2/354 (0,56%)	2 (0,37-10,85)	-0,56% (-2,19% a 1,22%)	-177 (82 a -46)	12,71%
Dolor	21/354 (5,93%)	14/354 (3,95%)	1,5 (0,78-2,9)	-1,98% (-5,25% a 1,39%)	-51 (72 a -19)	22,77%
Eventos tromboembólicos	9/354 (2,54%)	21/354 (5,93%)	0,43 (0,2-0,92)	3,39% (0,19% a 6,39%)	30 (16 a 524)	60,98%
Alopecia	98/354 (27,68%)	74/354 (20,9%)	1,32 (1,02-1,72)	-6,78% (-13,1% a -0,52%)	-15 (-191 a -8)	55,69%
Infecciones	63/354 (17,8%)	30/354 (8,47%)	2,1 (1,39-3,16)	-9,32% (-14,27% a -4,34%)	-11 (-23 a -7)	95,65%
Neuropatía periférica	24/354 (6,78%)	7/354 (1,98%)	3,43 (1,5-7,85)	-4,8% (-7,79% a -1,53%)	-21 (-65 a -13)	87,75%
Muerte por toxicidad de la quimioterapia	2/354 (0,56%)	2/354 (0,56%)	1 (0,14-7,06)	0% (-1,53% a 1,53%)	-----	2,5%

0,4	0,4
2	2
2	8
7	16
10	4
26	21
2,5	5,6
2	3
0,8	0,2
2,2	0,2
51	39
1	1
6	4
3	6
28	21
18	8
7	2
0,6	0,6

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; [Flu+Leu+Oxa+Doc]: fluorouracilo más leucovorín más oxaliplatino más docetaxel; [Epi+Cis+(Flu/Cap)]: epirrubina más cisplatino más fluorouracilo o capecitabina.

(*) 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 incapacidad 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.