

1. PORTADA

TITULO DEL INFORME: Ensayo clínico fase III de evidencia de eficacia y seguridad clínicas del radiofármaco [18F]-fluorocolina (18F-FCH), utilizando tomografía por emisión de positrones (PET), para el diagnóstico de carcinoma de próstata en pacientes con recidiva bioquímica.	
Código de protocolo:	MBCC28040
Número EudraCT:	2013-004397-99
Promotor:	Instituto tecnológico PET, S.A.U. (ITP) C/Manuel Bertolomé Cossío nº10. 28040, Madrid España TLF: 915344896 FAX: 915530845

2. INDICE

1. PORTADA	Página 1
2. INDICE	Página 2
3. INTRODUCCION. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	Página 3
4. DISEÑO DEL ESTUDIO. PROTOCOLO	Página 10
4.1. Selección de Población. Definición de recidiva	Página 10
4.2. Descripción y bases del estudio	Página 12
4.3. Medicamento en Investigación	Página 12
4.4. Objetivos del estudio	Página 12
4.5. Criterios de inclusión/exclusión	Página 13
4.6. Descripción del protocolo estadístico	Página 14
4.7. Procedimientos éticos y burocráticos del estudio	Página 26
4.8. Documentación de los datos del estudio	Página 27
4.9. Evaluación de la seguridad del medicamento	Página 28
4.10. Condiciones éticas y reglamentarias	Página 32
4.11. Enmiendas al protocolo	Página 32
5. RESULTADOS Y ANALISIS ESTADISTICO	Página 34
5.1. Demografía. Descripción de muestra	Página 34
5.2. Definición de poblaciones. Protocolo de seguimiento	Página 45
5.2.1. Definición de poblaciones	Página 45
5.2.2. Datos generales por visita	Página 46
5.2.2.1. Estudio PET con 18FCH	Página 47
5.2.2.2. Resultados con otras pruebas de imagen	Página 68
5.2.2.3. Análisis histológico	Página 96
5.2.2.4. Tratamiento. Seguimiento evolutivo	Página 100
5.2.2.5. Resultados por visita	Página 102
5.2.2.6. Impacto clínico de la PET con 18FCH	Página 106
5.2.3. Análisis de la seguridad	Página 109
5.3. Resultados por Objetivos	Página 110
5.3.1. Objetivo Primario	Página 110
5.3.2. Objetivo secundario 1	Página 110
5.3.3. Objetivo secundario 2	Página 111
5.3.4. Objetivo secundario 3	Página 112
5.3.5. Objetivo secundario 4 y 5	Página 113
5.3.6. Objetivo secundario 6	Página 113

5.3.7. Objetivo secundario 7	Página 115
5.3.8. Objetivo secundario 8	Página 117
5.3.9. Objetivo secundario 9	Página 119
6. DISCUSION	Página 121
7. CONCLUSIONES	Página 128

3. INTRODUCCIÓN. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

En el diagnóstico oncológico se plantean múltiples retos para conseguir la técnica óptima en el despiste de lesiones y la delimitación anatómica. La técnica de Tomografía de emisión de positrones (PET), desde la primera descripción en 1951 pasando por la construcción del primer tomógrafo en anillo en 1973, ha surgido como una técnica de imagen robusta y de expansión exponencial. El principal radiotrazador utilizado a día de hoy en la práctica clínica en el PET es la [18F]-fluorodeoxiglucosa (18F-FDG), utilizado en la detección, estadificación, reestadificación y seguimiento del tratamiento de muchos procesos oncológicos, debido a la utilización de gran cantidad de glucosa en las células tumorales por tener un elevado metabolismo glicolítico. En dichas células tumorales se ha demostrado un aumento tanto de la utilización como del transporte de la glucosa.

A pesar de la valiosa información funcional proporcionada por la PET con 18F-FDG y la posibilidad de suplementarla con datos anatómicos complementarios on la combinación de la PET con otras técnicas de imagen como la tomografía computarizada (PET-TC) o la resonancia magnética (PET-RM), no todos los tipos de tumores muestran captación de 18F-FDG en las imágenes de PET, motivo por el cual surgió la necesidad de desarrollar otros trazadores oncológicos. Entre estos radioisótopos destaca la [18F]-fluorocolina (18F-FCH).

La colina es un importante componente de los fosfolípidos de la membrana celular. El fundamento para el uso de 18F-FCH como trazador PET se basa en que todos aquellos tejidos con un aumento de su tasa metabólica tendrán aumentada la captación de colina; Debido a que las células tumorales presentan dicho aumento de actividad metabólica, esto se reflejará en un aumento de su capacidad de absorción de la misma y en su posterior cinética y rápida distribución (Hara et al. 1998; DeGrado et al. 2001a; DeGrado et al. 2001b; DeGrado et al. 2002). La elevada tasa en la captación de colina por parte de los tumores se refleja en la sobre-expresión de los transportadores de colina y de la colina quinasa (que cataliza la fosforilación de la colina) en sus células, junto con el característico aumento de la proliferación de las células malignas (Hara et al. 1997; DeGrado et al. 2001a).

Tras su primera aparición como radiotrazador PET oncológico en 1997 para la detección en humanos con tumores cerebrales (Hara et al. 1997) múltiples estudios han evaluado la utilidad diagnóstica de la PET con colina en el cáncer de próstata, así como en otros tumores como cerebro, hígado, esófago, colon, mama y pulmón (Shinoura et al. 1997; Hara et al. 1998; Kobori et al. 1999; Hara et al. 2000). Desde 2001, cuando Hara y de Grado realizaron sus estudios en pacientes con cáncer de próstata, cerebral y de mama (DeGrado et al. 2001a; DeGrado et al. 2001b; Hara 2001), los estudios se han centrado principalmente en la evaluación del cáncer de próstata, existiendo en la actualidad amplia evidencia publicada a favor del uso de la PET con colina (marcada con 11C o con 18F) en la estadificación de la enfermedad primaria y recurrente

(Fuccio et al. 2011; Jadvar 2011; Picchio et al. 2011; Bauman et al. 2012).

En el caso de la 18F-FCH la gran mayoría de los estudios publicados se han centrado en la evaluación de pacientes con cáncer de próstata; y actualmente se están llevando a cabo diferentes ensayos clínicos, tanto en la Unión Europea (UE) como en países extracomunitarios. Esta información se puede consultar en los registros de ensayos clínicos de la UE (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=18F-CHOLINE>), así como en el del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=f+choline+PET&Search=Search>).

En la extensa revisión monográfica que llevó a cabo la prestigiosa revista European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging en el mes de julio de 2013 (volumen 40, suplemento 1) dedicado al Cáncer de Próstata se puede encontrar un artículo de revisión bibliográfica de las publicaciones relacionadas con el uso de radiotrazadores con colina, comprendiendo los años 2002-2012, (Brogsitter et al. 2013), con un total de 116 publicaciones con tres radioaizadores distintos (11C-colina, 18F-FCH y 11C-acetato). Los resultados con 18F-FCH para la indicación médica de detección de recurrencia clínica del cáncer de próstata quedan reflejados en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Resultados de distintos parámetros obtenidos con estudios realizados con 18F-FCH para estadificación de la recurrencia en el cáncer de próstata. Bibliografía de la década 2002-2012 (Brogsitter et al. 2013).

Referencia	Nº pacientes	PSA (ng/mL)		Tasa Detección	Sensibilida d	Especificida d
		Media	Median a			
(Heinisch et al. 2006)	17	<5	-	47	-	-
(Cimitan et al. 2006)	100	48,3	-	54	-	-
(Vees et al. 2007)	20	0,3	-	60	-	-
(Husarik et al. 2008)	68	10,8	-	84%	86%	-
(Pelosi et al. 2008)	56	-	-	43%	-	-
(Steiner et al. 2009)	47	3,3	-	-	81%	-
(McCarthy et al. 2011)	26	10,5	-	50%	96%	96%
(Detti et al. 2013)	170	-	3,5	76%	-	57%
(Soyka et al. 2012)	156	-	3,4	79%	-	-
(Kwee et al. 2012)	50	5,2	3,2	62%	62%	-
(Schillaci et al. 2012)	49	-	-	67%	91%	-

(Graute et al. 2012)	82	4,4	-	62%	-	-
Media ponderada	841	17,7	-	67%	82%	-

En el informe de 2009 de la Sociedad Española de Medicina Nuclear (SEMNU) para la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como propuesta para la aprobación de indicaciones de radiofármacos PET por la vía del uso compasivo (SEMNU 2009), las indicaciones propuestas fueron el estudio de extensión del cáncer de próstata en pacientes de alto riesgo de metástasis y el diagnóstico precoz de recidiva tumoral en cáncer de próstata por aumento del antígeno específico de la próstata (PSA por las siglas en inglés de Prostate Specific Antigen) por encima de 2 ng/mL en pacientes sin tratamiento hormonal previo o que presentan incremento progresivo de los niveles de PSA en aquellos con tratamiento hormonal. Ese mismo año, se aprobó el Real Decreto (RD) 1015/2009 que regula los medicamentos en situaciones especiales, indicándose que el uso compasivo de radiofármacos PET marcados con flúor (¹⁸F) diferentes de la ¹⁸F-FDG y que no estuvieran registrados en España, se podría ajustar al Capítulo 2 del mencionado RD 1015/2009, siempre y cuando su utilización fuera en pacientes con enfermedad crónica o gravemente debilitante o que pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado.

La compañía IASON (Francia) ha patentado una molécula de ¹⁸F-FCH (IASOcholine), cuya comercialización se autorizó primero en Francia, en el año 2010, y posteriormente en otros países de la Unión Europea:

Tabla 2: fecha de autorización de radiotrazador IASOcholine en Estados Europeos.

Número de autorización	Fecha de registro	País
576 946-1	02-04-2010	Francia
81779.00.00	19-07-2011	Alemania
4-00044	25-08-2011	Austria
5363-I-1431/12 (15 mL) 5363-I-1432/12 (25 mL)	11-07-2012	Eslovenia
20446	11-07-2012	Polonia
5052/2012/01	17-10-2012	Rumania

El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer en varones por encima de los 50 años, con una tasa de incidencia de 78,9 casos/100000 hombres/año (Kataja et al. 2005), y una tasa de mortalidad de 30,6/100000 hombres por año. Su evolución biológica es muy variable, desde indolente a altamente agresivo, con frecuentes recurrencias tumorales, hasta en aproximadamente el 30% de los casos. La incidencia en Estados Unidos, en 2003, era de 200 000 hombres con diagnóstico de cáncer de próstata al año, de los que más de un tercio recibiría prostatectomía radical (PR). Entre un 20% y un 40% de las PR pueden llegar a desarrollar recurrencia bioquímica (PSA elevado). Así, en Estados Unidos, entre 13 000 y 26 000 hombres al año pueden presentar recurrencia bioquímica después de la PR.

Las variables que se utilizan en la actualidad para determinar la gravedad del cáncer de próstata son el estadio clínico TNM (T: tumor; N: nódulo o ganglio linfático; M: metástasis), el grado de Gleason y el nivel de PSA sérico (Heidenreich et al. 2011). El nivel de PSA es un fuerte indicador del estadio de gravedad y del pronóstico del cáncer de próstata, siendo útil para controlar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, los valores absolutos séricos de PSA deben ser interpretados cuidadosamente con respecto a la edad del paciente, el tamaño de la glándula, y la presencia de infección (Heidenreich et al. 2011). La aplicación de algoritmos o nomogramas que combinan estadificación, grado y nivel de PSA, para predecir el estadio patológico o pronóstico (por ejemplo, la probabilidad de estar libre de progresión después de la terapia local definitiva) para cada paciente, son de mayor utilidad que la interpretación de los factores aislados.

La idea central de la atención del cáncer en el nuevo milenio es ajustar el manejo al riesgo específico de cada paciente, con la aplicación de una terapia diseñada para maximizar el control del cáncer y reducir al mínimo los riesgos de complicaciones (Heidenreich et al. 2011; Mottet et al. 2011). En el caso del cáncer de próstata, esa atención requiere una caracterización exacta del tumor y la selección del enfoque terapéutico óptimo; pero con una desconcertante variedad de alternativas: terapia expectante (esperar y ver), la ablación androgénica, la cirugía radical (prostatectomía radical retropúbica o laparoscópica), y diversas formas de la terapia de radiación (braquiterapia, radiación de haz externo, y combinaciones). Recientemente, todavía se han añadido a la lista más opciones, como son los tratamientos focales ablativos: crioablación, ablación por radiofrecuencia y ultrasonido enfocado (Heidenreich et al. 2011; Mottet et al. 2011). Aunque el valor del PSA y sus parámetros relacionados pueden ayudar a predecir recidivas locales o a distancia, únicamente a través de las Técnicas de Imagen Convencionales, (TC, RM, gammagrafía ósea (GO) y ecografía (ultrasonografía)) podemos realmente definir la extensión de la enfermedad, pero los datos acerca de la precisión y exactitud de las mismas son ciertamente controvertidos y desalentadores. La recidiva local se puede diagnosticar mediante la TC con una sensibilidad moderada (36%), mientras que la RM con sonda endorrectal proporciona una mayor sensibilidad (75-97%) (Hricak et al. 2007; Pinto et al. 2011). La afectación ganglionar se detecta

con una sensibilidad moderada con RM (sensibilidad: 73%, especificidad: 77%), mientras en la valoración de la sensibilidad con TC se han encontrado resultados muy variables (sensibilidad: 16-78%, especificidad: 100%) (Hricak et al. 2007; Pinto et al. 2011). La GO permite el diagnóstico de metástasis óseas con sensibilidad de moderada a alta (70-92%) cuando los niveles de PSA aumentan por encima de valores de 15 a 20 ng/mL (Hricak et al. 2007; Pinto et al. 2011). La especificidad del escáner óseo, sin embargo, es inferior a su sensibilidad (especificidad: 57-82%), dado el elevado número de falsos positivos en la prueba (Hricak et al. 2007; Pinto et al. 2011).

Hasta ahora, las técnicas de imagen convencionales estaban limitadas a la hora de detectar enfermedad metastásica o recurrente. Además es necesario realizar varias pruebas para poder identificar las posibles regiones afectadas (diseminación loco-regional o a distancia). Debido a que la estrategia terapéutica depende de la localización y la extensión de la enfermedad, la estadificación (para lo que se requiere detectar las lesiones locales y a distancia) es de vital importancia. En este contexto, la imagen funcional con PET utilizando análogos de colina ha surgido como una poderosa herramienta para realizar un diagnóstico preciso, en un solo paso, en el cáncer de próstata.

El papel de la PET-TC con colina en el cáncer de próstata es principalmente reconocido en la reestadificación cuando se produce una recaída bioquímica. De hecho, en pacientes con un PSA elevado tras tratamiento radical, se ha demostrado una gran precisión de la PET-TC con colina para detectar la presencia de recurrencias incluso a niveles muy bajos de PSA (sensibilidad: 60-100%) (Cimitan et al. 2006; Veas et al. 2007; Pelosi et al. 2008; Graute et al. 2012; Schillaci et al. 2012). En cuanto a la estadificación inicial, la PET-TC con 18F-FCH tiene un papel cuestionable en la identificación del tumor primario, debido a su limitada resolución de imagen y la presencia de captación de colina por procesos benignos de la próstata (sensibilidad: 64-100%) (Kwee et al. 2005; Kwee et al. 2006; Igerc et al. 2008; Beheshti et al. 2010).

En la detección de enfermedad ganglionar regional las publicaciones muestran eficacia variable de esta técnica (sensibilidad: 20-100%), aunque con una especificidad elevada (95-97%) a expensas de un escaso número de falsos positivos (Husarik et al. 2008; Beauregard et al. 2010; Beheshti et al. 2010; Poulsen et al. 2010). En un metaanálisis (Evangelista *et al.* 2013), en el que se analizaron 19 estudios que utilizaban PET o PET-TC con radiotrazadores con colina (¹¹C-colina y 18F-FCH) en un total de 1555 pacientes, la *sensibilidad era del 85,6%* y la *especificidad del 92,6%*, en las localizaciones frecuentes de recurrencia de cáncer de próstata (fosa prostática, ganglios linfáticos y hueso). La exactitud diagnóstica también era muy buena según las localizaciones, aunque se apreciaban diferencias; siendo algo inferior en la fosa prostática (sensibilidad: 75,4%; especificidad: 82,0%), mientras que la sensibilidad era excelente en los ganglios linfáticos (sensibilidad: 100%; especificidad: 81,8%).

Es decir, en el contexto de la afectación ganglionar se diagnosticaban muy pocos falsos positivos.

Las imágenes PET con radiotrazadores de colina no pueden detectar lesiones de muy pequeño tamaño, debido a la limitación de la resolución de la técnica ([Farsad et al. 2005](#); [Schiavina et al. 2008](#); [Beheshti et al. 2010](#)), por lo que estos casos resultarían en falsos negativos. La combinación de la técnica TC (con imágenes intensificadas con contraste) junto con las exploraciones PET, puede ayudar en la localización de las lesiones y aumentar la precisión del diagnóstico ([Graute et al. 2012](#)).

El valor de la razón de posibilidades de diagnóstico (“*diagnostic odds ratio*”) para esta técnica de imagen, según los datos agrupados de los estudios evaluados en este metaanálisis ([Evangelista et al. 2013](#)), fue mayor en los ganglios linfáticos (138,6; IC 95%: 11,3-1703,8), seguido de todas las localizaciones (6,1; IC 95%: 24,8-155,7) y menor en la fosa prostática (5,9; IC 95%: 1,8-18,9). En la [Tabla 3](#) se muestran los resultados de los datos agrupados de todos los estudios incluidos en este metaanálisis ([Evangelista et al. 2013](#)), que también presenta los análisis separados de cada radiotrazador (^{11}C -colina o 18F-FCH). Los resultados de este metaanálisis muestran que la exactitud diagnóstica, para detectar la recurrencia de cáncer de próstata en cualquier localización, es algo mejor en las exploraciones PET o PET-TC con 18F-FCH que con ^{11}C -colina; especialmente por su mayor sensibilidad (91,8% vs. 81,8%) y también algo mayor especificidad (95,6% vs. 91,4%).

Tabla. 3. Exactitud diagnóstica de PET o PET-TC con ^{11}C -colina o 18F-FCH en pacientes con recidiva bioquímica de cáncer de próstata. Datos agrupados de todas las localizaciones y estudios evaluados ([Evangelista et al. 2013](#)).

	Total	^{11}C -colina	18F-FCH
Sensibilidad	85,6% (82,9 - 88,1)	81,8% (77,9 - 85,2)	91,8% (88,0 - 94,7)
Especificidad	92,6% (90,1 - 94,6)	91,4% (88,3 - 93,9)	95,6% (91,2 - 98,2)
Cociente de probabilidad positivo	8,5 (3,6 - 20,1)	7,19 (2,6 - 20,0)	11,8 (1,9 - 74,4)
Cociente de probabilidad negativo	0,17 (0,11 - 0,28)	0,20 (0,13 - 0,29)	0,11 (0,03 - 0,46)
Razón de posibilidades de diagnóstico	62,1 (24,8 - 155,7)	53,8 (29,0 - 99,6)	132,6 (7,69 - 2315,5)

En otro metaanálisis se evaluaron 47 estudios que incluyeron un total de 3167 pacientes (von Eyben and Kairemo 2013). Para detectar metástasis de los ganglios linfáticos pélvicos la sensibilidad era del 62% y la especificidad del 92%. Tras las exploraciones se cambió el tratamiento en el 41% de los pacientes con resultado positivo (tanto de paliativo a curativo como a la inversa) y estos cambios permitieron que el 25% de ellos alcanzara una respuesta completa del PSA. A los pacientes con resultado negativo no se les cambió el tratamiento o bien se les administraba terapia de bloqueo androgénico. Por otra parte, la detección de ganglios linfáticos positivos en la región pélvica permite proceder a aplicar un tratamiento regional (ya sea radioterapia o linfadenectomía). De esta manera, esa la cuarta parte de los pacientes (25%) que mostraron respuesta completa del PSA, recibieron tratamiento regional sin tener que administrarles terapia sistémica.

Dado que las técnicas de imagen convencionales no presentan valores elevados de precisión diagnóstica en la estadificación ganglionar (requieren alteración en la estructura para considerar los ganglios como patológicos) los resultados de la PET-TC con 18F-FCH son ventajosos, sobre todo considerando que en la misma exploración seremos capaces de detectar afectación a distancia si la hubiere.

La PET-TC con 18F-FCH ha demostrado ser altamente precisa en la detección de lesiones óseas a distancia y especialmente incluso antes de ocurrir cambios anatómicos (Cimitan et al. 2006; Heinisch et al. 2006; Beheshti et al. 2008; Husarik et al. 2008; Pelosi et al. 2008; Beheshti et al. 2009; Beauregard et al. 2010; Beheshti et al. 2010; Graute et al. 2012; Henninger et al. 2012; Schillaci et al. 2012). Por lo tanto, la PET-TC con 18F-FCH tendría un papel en la estadificación inicial de los pacientes de intermedio-alto riesgo, así como en la detección de enfermedad recurrente (recaída bioquímica), especialmente a la hora de identificar a aquellos candidatos que no se beneficiarían de un tratamiento curativo radical.

Es por ello que se ha desarrollado este estudio, en el que se va a evaluar como objetivo primario la eficacia diagnóstica de la PET-TC con 18F-FHC en enfermedad prostática en casos de recidiva bioquímica. Dentro de los objetivos secundarios, pretendemos evaluar la eficacia en esta situación clínica comparada con la eficacia del resto de las técnicas de imagen convencionales disponibles en la práctica clínica.

Los radiofármacos de diagnóstico se utilizan para proporcionar información, en lugar de producir un efecto biológico. Las consecuencias potenciales de seguridad durante el uso de productos radiofarmacéuticos de diagnóstico son mucho menores en comparación con el uso repetido de una droga farmacéutica convencional (Coenen et al. 2010). A las concentraciones químicas utilizadas de los radiofármacos PET para las exploraciones diagnósticas, no parecen tener ninguna actividad farmacodinámica, por lo que el riesgo potencial sólo se relaciona con la exposición a la radiación 18F a <20 mSv, lo que significa un bajo riesgo de reacciones adversas (ICRP 1999; ICRP 2009). La mayoría de los exámenes de medicina nuclear proporcionan niveles de radiación

(dosis efectiva) inferiores a 20 mSv, por lo que existe una baja probabilidad de que se produzcan reacciones adversas (Cortés-Blanco 2006). Concretamente para la 18F-FCH la exposición a radiación es muy baja, ya que incluso administrando la máxima actividad recomendada, la dosis efectiva es de aproximadamente 2,97 mSv. En los estudios de investigación se ha demostrado que la dosis de administración es de 4,07 MBq/kg (0,110 mCi/kg de peso corporal). La dosis efectiva clínica establecida para una actividad administrada de 370 MBq de 18F-FCH es de 6,1 mSv (DeGrado et al. 2001a; DeGrado et al. 2001b). En la ficha técnica de IASOcholine 1 GBq/mL, no se reflejan efectos indeseables (<http://www.iason.eu/en/products/iasocholine.html>). Según la Sociedad Radiológica de Norteamérica y el Colegio Americano de Radiología, el riesgo radiológico asociado a PET-TC u otros procedimientos de diagnóstico de medicina nuclear es muy bajo comparado con los beneficios potenciales, puesto que la exposición a la radiación es muy baja.

En este sentido, cabe destacar que en las más de cinco décadas que llevan usándose los procedimientos de diagnóstico con medicina nuclear, no se conocen efectos negativos de dicha exposición a dosis bajas a largo plazo. Las reacciones alérgicas a los radiofármacos pueden ocurrir, pero son extremadamente raras y suelen ser leves. La inyección del radiofármaco podría provocar un leve dolor y enrojecimiento que se resuelven con rapidez.

Sin embargo, como precaución general, los radiofármacos deben ser utilizados por personal cualificado con la debida autorización para su uso y manejo. Estos deben ser recibidos, utilizados y administrados por personal autorizado. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están obligados a la normativa correspondiente y licencias emitidas por las autoridades competentes.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1. Selección de Población. Definición de recidiva bioquímica

La Población de nuestro estudio consistió en pacientes diagnosticados de Cáncer de Próstata que han recibido tratamiento radical de su enfermedad de base, principalmente cirugía (prostatectomía radical) o radiación (radioterapia externa o braquiterapia) y que presentan aumento de los valores de PSA durante el seguimiento, cumpliendo los criterios diagnósticos de recidiva bioquímica.

Después de un tratamiento curativo los niveles de PSA deben descender a valores indetectables en los pacientes a los que se les ha extirpado la próstata, y a un nivel denominado nadir en los pacientes sometidos a radiación. Dicho valor Nadir corresponde a los valores más bajos de PSA que alcanza cada paciente tras su tratamiento (cuyo valor dependerá de la cantidad residual de células prostáticas supuestamente sanas). Sin embargo, desafortunadamente, en algunos pacientes el tratamiento primario no habrá sido curativo, sino que persisten células cancerosas, que progresarán en diferentes tiempos y localizaciones. La persistencia de dichas células podrán aumentar nuevamente los valores de PSA (**recidiva bioquímica**) que podrían corresponder con la presencia de progresión tumoral en las pruebas de imagen (**recidiva clínica**). Aunque en los pacientes sin próstata la detección de cualquier valor de PSA indicaría recurrencia, pueden haber quedado células prostáticas (benignas y/o malignas) en el margen quirúrgico y, por otra parte, no todos los pacientes con recidiva bioquímica presentarán una manifestación clínica (por ejemplo, si las lesiones cancerosas son pequeñas y no se detectan con las técnicas de imagen).

La Comisión de la Asociación Urológica Americana encargada de actualizar la guía clínica para el cáncer de próstata localizado, define la recidiva bioquímica en pacientes tratados con prostatectomía radical cuando el nivel de PSA es $\geq 0,2$ ng/mL, seguido de una segunda confirmación de $>0,2$ ng/mL (Cookson et al. 2007). Esta definición para la recidiva bioquímica tras prostatectomía radical es muy similar a la del Consenso Europeo (Boccon-Gibod et al. 2004), para el que el valor de PSA debe ser 0,2 ng/mL, seguido por una posterior subida. Asimismo, este Consenso Europeo considera que en una respuesta positiva al tratamiento hormonal los niveles de PSA deben ser inferiores a 0,4 ng/mL; y que el tratamiento secundario, una vez que ha fracasado la prostatectomía radical, debe iniciarse cuando los niveles de PSA son de 1,0–1,5 ng/mL.

En el establecimiento de la población de estudio se debatieron los valores límite de detección de recidiva clínica. En un estudio se postuló que la PET con ^{18}F FCH no debe restringirse a pacientes con PSA >5 ng/mL, ya que un porcentaje considerable de pacientes presentan un cáncer de próstata con niveles bajos de PSA (Heinisch et al. 2006). En algunos estudios PET con ^{18}F - FCH se han obtenido resultados positivos en un 20%, 44% y 80% de pacientes con niveles de PSA de <1 ng/mL, 1-5 ng/mL y >5 ng/mL, respectivamente (Pelosi et al. 2008). En otro estudio la

detección de recurrencias de cáncer de próstata se realizó con fiabilidad en pacientes con niveles de PSA por encima de 2 ng/mL (Husarik et al. 2008). En estudios PET con 18F-FCH y 11C - Acetato se ha demostrado la detección de recurrencias en casi la mitad de los pacientes con niveles de PSA <1 ng/mL después de una prostatectomía radical (Vees et al. 2007). En un estudio realizado con pacientes con recidiva bioquímica de cáncer de próstata a los que se había realizado prostatectomía radical se comprobó que los niveles y la velocidad del PSA eran factores predictivos independientes para obtener un resultado positivo en la prueba PET con 11C-FCH ($p=0,002$ y $p=0,04$, respectivamente), así como que el tiempo de duplicación del PSA también era un factor independiente, pero sólo en los pacientes con niveles de PSA menores de 2 ng/mL ($p=0,05$) realizando un análisis multivariante (Castellucci et al. 2009). Los valores de PSA eran diferentes estadísticamente ($p=0,0001$) entre los pacientes con resultado positivo en la prueba PET (mediana del PSA: 4.0 ng/mL) y los pacientes con resultado negativo en la prueba PET (mediana del PSA: 1,4 ng/mL). El punto de corte óptimo del PSA en la curva ROC (Receiver Operating Characteristic o Curva Característica del Operador) era de 2,43 ng/mL (área bajo la curva, 0,76). Sin embargo, no había diferencias significativas entre los resultados de la PET con respecto al grado de Gleason, la estadificación, la edad del paciente o la duración entre el tratamiento primario y la recidiva bioquímica (Castellucci et al. 2009).

En otro estudio de PET-TC con 18F-FCH en pacientes con recidiva bioquímica tras prostatectomía radical, el punto de corte óptimo de la curva ROC para distinguir entre resultados positivos y negativos era de 1,74 ng/mL de PSA (área bajo la curva: 0,818); proporcionando una sensibilidad del 82% y una especificidad del 74% (Graute et al. 2012). La sensibilidad para la detección del tumor se correlacionaba con los niveles de PSA en suero; de manera que la sensibilidad aumentaba (20%, 44% y 82%) a medida que aumentaba el nivel de PSA (<1 ng/mL, <5 ng/mL y >5 ng/mL).

En un estudio con pacientes sometidos a una prostatectomía radical, la velocidad del PSA era menor de 0,75 ng/mL/año en la mayoría (94%) de los casos de recurrencia local; sin embargo, aproximadamente la mitad (56%) de los pacientes con metástasis distales mostraban niveles elevados (90,75 ng/mL/año) de velocidad de PSA (Lange *et al.* 1989). También se ha comprobado que una mediana de tiempo de duplicación del PSA inferior a cuatro meses podría asociarse con recurrencia distal mientras que si es superior a 12 meses predice recurrencia local (Trapasso *et al.* 1994). Sin embargo, detectar la recidiva bioquímica no permite localizar las lesiones, ni tampoco precisar su magnitud.

Por otra parte, definir un nivel de PSA para la recidiva bioquímica del cáncer primario de próstata tratado con radioterapia es mucho más difícil, ya que los niveles de PSA no bajan a valores indetectables y, además, se tarda tiempo en llegar al nadir. La Sociedad Americana de Radiología Terapéutica y Oncología (ASTRO: American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) considera que existe recidiva bioquímica en pacientes tratados con radioterapia cuando se

producen tres aumentos consecutivos de los niveles de PSA sobre el nadir (Cox et al. 1997). No obstante, esta definición de ASTRO no se adapta a la realidad clínica, por lo que se ha modificado en un segundo consenso, conocido como la definición de Phoenix, por la que se considera recidiva bioquímica tras radioterapia de cáncer de próstata a niveles de PSA de ≥ 2 ng/mL sobre el nadir (Roach et al. 2006). En cualquier caso, algunos pacientes que desarrollan recidiva bioquímica nunca llegan a tener progresión clínica de la enfermedad.

Según los resultados de los estudios presentados arriba, aunque un porcentaje considerable de los pacientes que han sido tratados con prostatectomía radical presentan niveles de PSA menores de 2 ng/mL, parece que un umbral de 2 ng/mL podría ser una cifra adecuada para los criterios de inclusión de este estudio.

Sin embargo, para los criterios de inclusión del estudio sólo se mantuvo ese valor para los pacientes tratados con radioterapia (2 ng/mL sobre el nadir de PSA), mientras que se redujo bastante en los pacientes tratados con prostatectomía radical, puesto que en la clínica actual la mayoría de los pacientes comenzarán a recibir un tratamiento secundario antes de alcanzar niveles de PSA de 2 ng/mL (ver criterios de Inclusión).

4.2. Descripción y bases del estudio

*Se realizó un Ensayo Clínico de fase III **confirmatorio, prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado, no controlado**, comparativo frente al estándar válido de la histología o el seguimiento clínico, de la evaluación de la PET-TC con 18F-FCH para el diagnóstico de recurrencia clínica de cáncer de próstata en pacientes con recidiva bioquímica.*

En este estudio **no se ha requerido asignación aleatoria** puesto que las técnicas de diagnóstico a comparar se realizarán en todos los pacientes.

Por tanto, tampoco hubo grupo de pacientes control porque las comparaciones se realizaron intrasujeto y entre las técnicas de diagnóstico. Los resultados de las pruebas con PET-TC del radiofármaco en investigación (18F-FCH) se valoraron frente a la(s) prueba(s) de imagen convencionales para cada región corporal.

Las particularidades del diseño del estudio no permitieron realizar un enmascaramiento en los pacientes e investigadores. Sin embargo, la evaluación de los resultados fue ciega; es decir, que los especialistas que interpretaron las técnicas diagnósticas (histología y análisis de imagen) no conocían los datos clínicos de los pacientes (historia clínica y resultados de las otras pruebas).

El diagnóstico se confirmó con el análisis histológico en todos los casos que fue posible; en los demás pacientes se realizó por medio de seguimiento clínico.

El protocolo de este estudio se realizó en conformidad con las recomendaciones recogidas en la última versión de la “Guía de evaluación clínica de agentes diagnósticos” elaborada por el Comité

de Productos Médicos de Uso Humano (CHMP por sus siglas del inglés Committee for Medicinal Products for Human Use) de la Agencia Europea del Medicamento, Revisión 1 y Apéndice 1 del documento CPMP/EWP/1119/98.

4.3. Medicamento en Investigación:

- Nombre: [18F]-fluorometilcolina; [18F]-fluorocolina; 18F-FCH. COLTRACER.
- Grupo terapéutico: V09IX07 - Grupo de otros radiofármacos diagnósticos para detección de tumores.
- Vida media del radioisótopo: 110 minutos.
- Dosis: 4,0 MBq por kg de peso corporal del paciente.
- Vía de administración: Intravenosa.

4.4. Objetivos del estudio:

Tabla 4: Objetivos

OBJETIVO PRIMARIO	OBJETIVOS SECUNDARIOS	
Evaluación del RENDIMIENTO DIAGNOSTICO (<i>sensibilidad y especificidad</i>) de la PET-TC con 18F-FCH en la demostración de la recidiva clínica del cáncer de próstata en pacientes con recidiva bioquímica que han sido sometidos a tratamiento primario radical, empleando como patrón de referencia la histología de las lesiones (ocasionalmente con seguimiento clínico)	1	Rendimiento diagnóstico (<i>sensibilidad y especificidad</i>) con PET-TC con 18F-FCH en la demostración de la recidiva clínica del cáncer de próstata en dos localizaciones (recidiva clínica loco-regional y recidiva clínica a distancia), en pacientes con recidiva bioquímica que han sido sometidos a tratamiento primario radical
	2	Porcentaje de pacientes con recidiva bioquímica en los que se producen cambios en la estadificación y en el manejo terapéutico, tras la realización de la PET-TC con 18F-FCH
	3	Evaluar el rendimiento diagnóstico de la TC con contraste (intravenoso y oral) como prueba aislada, así como en términos relativos frente a la PET-TC con 18F-FCH, en la demostración de la recidiva clínica del cáncer de próstata en

		pacientes con recidiva bioquímica.
	4	Evaluar el rendimiento diagnóstico de la RM como prueba aislada, así como en términos relativos frente a la PET-TC con 18F-FCH, en la demostración de la recidiva clínica del cáncer de próstata en pacientes con recidiva bioquímica.
	5	Evaluar el rendimiento diagnóstico de la gammagrafía ósea (GO) como prueba aislada, así como en términos relativos frente a la PET-TC con 18F-FCH, para la detección de la enfermedad metastásica ósea en pacientes con recidiva bioquímica.
	6	Evaluar el rendimiento diagnóstico de la PET-TC en términos de utilidad de la prueba (valores predictivos, positivo y negativo) en la detección de la recidiva clínica a nivel individual y para las dos localizaciones (loco-regional y a distancia).
	7	Evaluación de la influencia sobre el rendimiento diagnóstico de la PET-TC con 18F-FCH de: nivel de PSA sérico en el momento de la prueba, tiempo de duplicación del PSA (DTPSA), la velocidad del PSA (VPSA), tipo de tratamiento primario radical (prostatectomía radical, radioterapia externa o braquiterapia), tipo de patrón de referencia (histología o seguimiento clínico) y situación clínica (recidiva clínica: loco-regional, a distancia, o ambas). Evaluar el umbral de detección de la PET-TC con 18F-FCH
	8	Calcular valores de correlación entre el valor de captación estándar máximo

		(SUVmax: maximum Standardised Uptake Value) de cada lesión y el nivel de PSA sérico en el momento de la prueba, el tiempo de duplicación (“doubling time”) del PSA y la velocidad del PSA. Evaluar el umbral de positividad del SUVmax.
	9	Evaluación de la seguridad de la PET-TC con 18F-FCH.

4.5. Criterios de Inclusión/Criterios de Inclusión.

- **Pacientes:** La población a estudio estará formada por pacientes diagnosticados y tratados de Cáncer de Próstata que presentaron recidiva bioquímica de la enfermedad cumpliendo los criterios de Inclusión sin presentar ninguna de las condiciones que conforman los criterios de exclusión.

- Criterios de inclusión:

1. Varón.
2. Edad ≥ 18 años.
3. Pacientes con *Recidiva bioquímica de carcinoma de próstata* que han alcanzado alguno de los siguientes niveles de PSA en suero tras tratamiento primario radical previo: En los pacientes tratados con prostatectomía radical o crioterapia (acompañada o no de radioterapia externa) deben haber transcurrido al menos 3 meses desde la cirugía y el valor del PSA será: (a) mayor de 1,0 ng/mL o (b) mayor de 0,4 ng/mL en casos de tiempo de duplicación menor a 6 meses. En los pacientes tratados con radioterapia externa o braquiterapia (pero que no hayan sido sometidos a prostatectomía radical; es decir, que todavía mantengan parte de la próstata) la elevación del PSA será: (c) mayor de 2 ng/mL por encima del nadir.
4. Que se le haya realizado una prueba de imagen (una TC con contraste [intravenoso y oral], una RM y/o una gammagrafía ósea) como máximo 15 días antes de la PET-TC con 18F-FCH, o que esté previsto realizar esta prueba en un máximo de 15 días después de la PET-TC con 18F-FCH. También son válidos los datos de TC con contraste (intravenoso y oral) si se realizan junto con la prueba PET con 18F-FCH.
5. Capacitación para someterse a las exploraciones.
6. Con Consentimiento Informado firmado y fechado, aceptando la participación en el estudio.

- Criterios de exclusión:

1. Cirugía en el mes previo a la exploración con PET-TC con 18F-FCH.
2. Biopsia prostática en el mes previo a la exploración con PET-TC con 18F-FCH.
3. Diagnóstico de segunda neoplasia primaria.
4. Medicación concomitante, suplementos nutricionales o productos dietéticos que contenga colina.
5. Reacción alérgica previa conocida a un componente de la formulación con 18F-FCH o con los contrastes (intravenoso y oral) utilizados en la TC.
6. Expectativa de vida inferior a seis meses.
7. Falta de colaboración del paciente para la participación (según criterio del investigador).
8. Participación en otro ensayo clínico durante el mes previo a la inclusión.

- Sistema de reclutamiento:

Los pacientes fueron reclutados por los médicos que participaron en el estudio, que fueron especialistas en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata.

Se incluyeron de forma consecutiva a todos los pacientes atendidos en la consulta del centro de investigación que cumplían los criterios de selección especificados en este protocolo, desde la fecha que se estableció como inicio del estudio (abril 2014), y que aceptaron voluntariamente participar en el estudio.

4.6. Descripción del Protocolo estadístico:

- Cálculo del tamaño de la muestra:

Para la detección de la recidiva clínica del cáncer de próstata a nivel de individuo (en lugar de a nivel de lesiones, y en cualquier localización) se esperó que la PET-TC fuera 95% sensible y 90% específica, debiéndose demostrar que estas probabilidades eran al menos del 80% y 70%, respectivamente.

La hipótesis nula $H_0: \{TPF \leq TPF_0 \cup FPF \geq FPF_0\}$ se intentó probar calculando una región de confianza con un riesgo α unilateral de 0,05 asegurando que la probabilidad de no poder rechazar esta hipótesis nula cuando realmente es falsa es 0,20 o inferior (potencia 80%). Los tamaños correspondientes son 49 sujetos con recidiva clínica y 40 sin recidiva clínica.

Asumiendo que la prevalencia de recidiva clínica sería del 60%, el tamaño de muestra total para disponer de los sujetos necesarios en cada estado (con o sin recidiva clínica) fue de 100.

Se incluyó un remanente para garantizar, con una probabilidad del 75%, que el número de sujetos

observado era al menos tan grande como el estimado; además de dejar un margen para compensar los sujetos que no fueron evaluables, rindiendo un total de 107 sujetos.

- Clasificación de las poblaciones. Algoritmo de seguimiento

En todos los casos que fue posible el diagnóstico de los pacientes positivos se confirmará con el análisis histológico. Se consideró que la confirmación mediante histología era el método preferido y constituye en sí mismo un estándar válido para determinar los “verdaderos positivos”.

Sin embargo, a los pacientes negativos no se les podía realizar histología de lesiones, ni observar una respuesta al tratamiento, puesto que no se detecta ninguna lesión. A estos pacientes se les repitieron las pruebas diagnósticas tras dos meses de la PET-TC con 18F-FCH. Durante estos dos meses de seguimiento (y antes de repetir las pruebas diagnósticas) estos pacientes no podían recibir ningún tipo de tratamiento frente al cáncer de próstata. Existe evidencia científica respecto a que en determinados cuadros clínicos es mejor o igual no administrar tratamiento a los pacientes con cáncer de próstata; aunque se deben mantener en observación (lo que se conoce como “esperar y observar”).

Menos de un tercio de los pacientes con recidiva bioquímica desarrollan recurrencia clínica (Pound et al. 1999; Boorjian et al. 2011), por lo que sólo un 30% requeriría tratamiento (e incluso en algunos de ellos se puede aplicar la opción de “esperar y observar”; puesto que los tratamientos también tienen sus perjuicios). En un estudio no había diferencias significativas si se administraba o no tratamiento en pacientes con recidiva bioquímica de cáncer de próstata: la supervivencia a cinco años libre de metástasis fue del 88% en los pacientes con terapia hormonal y del 92% cuando se utilizaba la estrategia de “esperar y observar” (Pinover et al. 2003).

En los pacientes con resultado negativo en las pruebas de imagen que recibieron tratamiento (porque sus médicos consideraron que lo necesitaban, aún no detectándose lesiones en los análisis de imagen) no se podrá confirmar el estado del patrón de referencia y se consideraron “datos perdidos” en el análisis estadístico del estudio para los que se requiriera ese dato. Se consideraron “negativos” (de recidiva clínica) los pacientes que, sin haber recibido tratamiento, tampoco mostraron lesiones en la segunda prueba de PET-TC con 18F-FCH, ni en la TC con contraste intravenoso y oral, y en los que no aumentaron los niveles de PSA.

A los pacientes con lesiones positivas en los que no se pudo realizar análisis histológico de ninguna de ellas, se les realizó un seguimiento clínico que permitía confirmar el diagnóstico verdadero de sus lesiones.

También se realizó seguimiento clínico en aquéllos pacientes en los que los resultados eran negativos en la evaluación con histología de las lesiones analizadas, si presentaron otras lesiones que no habían sido analizadas con histología. Tal como se detalla a continuación para el seguimiento clínico, a estos pacientes se les administró el correspondiente tratamiento frente al

cáncer de próstata (y posteriormente se les analizaron los niveles de testosterona si se les administró bloqueo androgénico).

Cuando se dispuso del patrón de referencia de la histología de todas las lesiones, este se empleó para establecer el estado D verdadero de la enfermedad frente al que comparar los resultados de la PET-TC. Cuando no se dispuso de la histología de todas las lesiones, se adoptaron dos estrategias en función de si se realizaba tratamiento para la recidiva del cáncer de próstata o no.

a.1) Si se realizó tratamiento y el resultado de la prueba (la PET-TC inicial) fue positivo, el tratamiento para la recidiva del cáncer de próstata durante el periodo del estudio se consideró como un ensayo terapéutico (con los plazos y reglas especificadas en el protocolo) y la clasificación del caso dependerá del resultado de éste:

a.1.1) Si el resultado de este ensayo terapéutico fue positivo (se obtuvo al menos una respuesta parcial demostrada mediante una nueva PET-TC en el plazo de 60 días, con ciertas salvedades especificadas en el protocolo), el verdadero estado del caso se consideró como positivo (D o D^1) y el resultado de la PET-TC inicial “verdadero positivo” en la localización correspondiente (D_X^1 / Y_X^1).

a.1.2) Si el resultado de este ensayo terapéutico fue positivo (no se detectaron lesiones en una nueva PET-TC en el plazo de 60 días), el verdadero estado del caso se consideró como positivo (D o D^1) y el resultado de la prueba inicial “verdadero positivo” en la localización correspondiente (D_X^1 / Y_X^1).

b.1) Si el resultado de este ensayo terapéutico fue negativo (enfermedad estable o progresiva demostrada mediante una nueva PET-TC, con o sin asignación por un especialista), el verdadero estado del caso se consideró como negativo ($\bar{D}$ o D^0) y el resultado de la prueba como “falso positivo” en la localización correspondiente (D_X^0 / Y_X^1).

c.1) Si se realizó tratamiento y el resultado de la PET-TC inicial fue negativo, no se pudo determinar el verdadero estado del caso, y se consideró como no analizable.

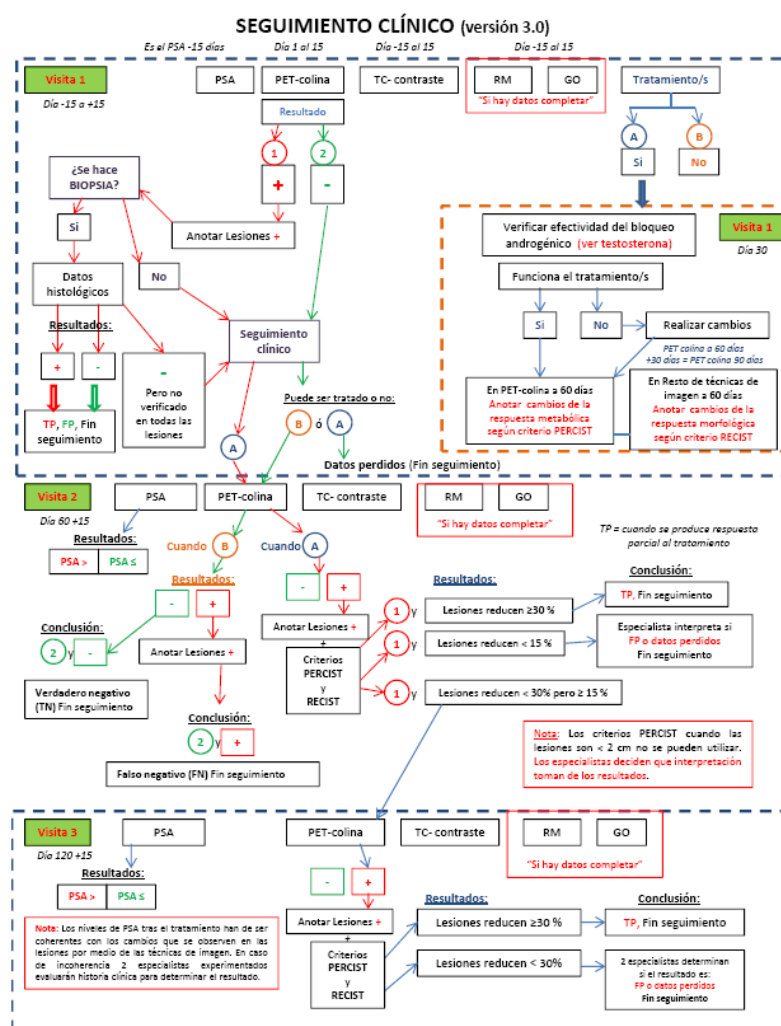
d.1) Si no se realizó tratamiento y el resultado de la PET-TC inicial fue positivo, no se pudo determinar el verdadero estado del caso, y se consideró como no analizable.

e.1) Si no se realizó tratamiento y el resultado de la PET-TC inicial fue negativo, la clasificación del caso dependió de lo observado al cabo de 60 días:

- e.1) Si el resultado de la PET-TC siguió siendo negativo, el verdadero estado del caso se consideró como negativo ($\bar{D}$ o D^0) y el resultado de la prueba como “verdadero negativo” en la localización correspondiente (D_X^0 / Y_X^0).
- e.2) Si el resultado de la PET-TC se volvió positivo (aparecen lesiones), el caso verdadero estado del caso se consideró como positivo (D o D^1) y el resultado de la prueba como “falso negativo” en la localización correspondiente (D_X^1 / Y_X^0).

La siguiente figura muestra el algoritmo de decisiones correspondiente que incluye las especificaciones y condiciones establecidas en el protocolo para establecer el estado del patrón de referencia (D). La validación del rendimiento diagnóstico de la PET-TC en el momento basal se realizó frente a la sensibilidad al cambio de la misma (nótese que es el valor de la PET-TC en el segundo control el que se empleará para definir el estado del patrón de referencia para la propia PET-TC en el momento basal).

Figura 1. Algoritmo del seguimiento clínico de los pacientes y de las reglas para determinar el estado del patrón de referencia y el resultado de la prueba



- Análisis estadístico de los datos

- Consideraciones generales

Los análisis de los datos se realizaron sobre una base de datos depurada, cerrada y bloqueada que contenía, además de todos los datos registrados en el e-CRD, la información sobre la población de análisis y los términos codificados según los estándares aceptados internacionalmente de enfermedades, medicaciones y acontecimientos adversos.

Se empleó el paquete estadístico SAS (versión 9.1 o superior) para el análisis de los datos.

- Poblaciones de análisis

Todos los datos recogidos en el estudio se incluyeron en listados. Las descripciones e inferencias estadísticas se realizaron empleando los siguientes grupos de análisis:

- *Grupo análisis de seguridad*: constituido por todos los sujetos incluidos en el estudio que recibieron el Medicamento en Investigación (18F-FCH).
- *Grupo de análisis principal*: constituido por todos los sujetos del grupo de análisis de seguridad con una evaluación válida y completa tanto con la PET-TC como con el patrón de referencia. Se consideró que la PET-TC estaba completa si se cumplía el protocolo de realización de la técnica. Se consideró que el patrón de referencia era conocido cuando podía establecerse fehacientemente la presencia o la ausencia de recidiva clínica.
- *Grupo de análisis por protocolo*: si en más del 10% de los sujetos incluidos se detectaban violaciones relevantes del protocolo, se definió esta población excluyendo a estos sujetos del grupo de análisis principal.

El objetivo principal de este estudio pretende demostrar un rendimiento diagnóstico apropiado de la PET-TC frente a un patrón de referencia (preferentemente con histología de las lesiones o, de no disponerse de dichos datos, por medio de seguimiento clínico). En otras palabras, se pretende demostrar que la PET-TC es equivalente al patrón de referencia dentro de unos límites aceptables (Committee for Medicinal Products for Human Use 2008). En este escenario, se consideró que el uso del grupo de análisis principal era menos conservador, puesto que tiende a reducir la sensibilidad de ensayo (Committee for Proprietary Medicinal Products 1998). Por tanto, al definirse el grupo de análisis por protocolo, los análisis referentes al objetivo principal se repitieron dentro de este grupo para evaluar la sensibilidad de ensayo.

- Métodos estadísticos

o Análisis descriptivo

Se definieron variables adecuadas para recoger la información generada en el estudio y su tratamiento estadístico y se realizó un análisis descriptivo directo de todas estas variables.

Las variables cuantitativas se describieron mediante el tamaño muestral, la media, la desviación estándar, el intervalo de confianza al 95% para la media, el mínimo, el primer cuartil, la mediana, el tercer cuartil, el máximo y el número de observaciones ausentes (*missing*).

En el caso de variables cualitativas, se presentaron las frecuencias absolutas y las frecuencias relativas. Asimismo, se calcularon los correspondientes intervalos de confianza asintóticos del 95%.

o Retiradas y datos ausentes

Aunque el estudio incluía seguimientos prospectivos para determinar el patrón de referencia en algunos sujetos, el objetivo principal se evaluó de forma transversal, referido al estado en el momento de la realización de la PET-TC. Como no es posible realizar una imputación razonable de los resultados tanto de la PET-TC como del patrón de referencia, no se analizó el objetivo principal en los pacientes que no tenían estas dos variables completamente informadas en las dos situaciones clínicas referidas a propósito del objetivo principal (localización loco-regional o a distancia).

o Análisis del objetivo principal

Se evaluó el rendimiento diagnóstico de la PET-TC a nivel de individuo. La prueba se consideró positiva si se evidenció captación anormal en cualquier localización valorada por los especialistas correspondientes.

El patrón de referencia fue positivo si se evidenció la presencia de recidiva clínica en cualquier localización.

Se calcularon estimaciones empíricas de las probabilidades de clasificación (TPF, FPF), y su región de confianza bidimensional del 95%, empleando métodos exactos basados en la distribución binomial.

o Análisis de los objetivos secundarios

• Objetivo secundario 1

Los análisis descritos para el objetivo principal se repitieron para cada una de las dos situaciones clínicas; es decir, con la demostración por separado de la recidiva clínica loco-regional (región pélvica, N) y a distancia (M), considerando éstas como unidad de análisis.

Se emplearon modelos lineales generalizados marginales con una función vínculo logarítmica asumiendo que el resultado de la prueba seguía una distribución binomial para realizar una comparación formal del rendimiento de la prueba en cada una de las dos situaciones clínicas.

Se repitieron los análisis descritos para el objetivo principal a nivel de individuo pero en este caso para cada lesión por separado.

• Objetivo secundario 2

Para evaluar el impacto de la PET-TC sobre el razonamiento diagnóstico se presentó la proporción de sujetos en los que se modificaron el estadio (según la escala TNM de estadificación de tumores malignos) y/o el manejo terapéutico. También se preparó una tabla de cambio (shift table) de los estadios comunicados antes y después de la realización de la PET-TC.

- *Objetivos secundarios 3, 4 y 5*

Para evaluar los objetivos secundarios relacionados con la precisión diagnóstica de otras técnicas de imagen (TC con contraste, resonancia magnética y gammagrafía ósea) se procedió de forma análoga a lo descrito para la evaluación de las dos situaciones clínicas, empleando modelado por regresión con las modificaciones oportunas.

- *Objetivo secundario 6*

Este objetivo secundario constituye un complemento formal del objetivo secundario 2. Se calcularon estimaciones empíricas de los valores predictivos positivo y negativo (PPV: Positive Predictive Value; NPV: Negative Predictive Value) y sus intervalos de confianza del 97,5% para construir una región rectangular de confianza del 95% de manera análoga a las probabilidades de clasificación. También se emplearon ecuaciones de estimación generalizadas para comparar los valores predictivos de las pruebas.

- *Objetivo secundario 7*

Se evaluó la influencia de varios factores sobre el rendimiento diagnóstico de la PET-TC empleando también modelos lineales generalizados marginales.

Los covariados a considerar a priori fueron: el nivel sérico de PSA en el momento de la prueba ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$), el tiempo de duplicación (“doubling time”) del PSA (meses) y la velocidad del PSA ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{año}^{-1}$), el tipo de tratamiento radical inicial (prostatectomía radical, radioterapia externa o braquiterapia), el tipo de patrón de referencia (histología o seguimiento clínico) y la situación clínica (loco-regional, a distancia, ambas).

Para evaluar el umbral de detección de la PET-TC en función del nivel sérico de PSA, se ajustó un modelo específico para esta variable categorizándola para evaluar la relevancia de puntos de corte empleados habitualmente en la clínica.

- *Objetivo secundario 8*

Se construyeron estimaciones empíricas de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic o Curva Característica del Operador) del valor de SUVmax frente al patrón de referencia para cada lesión informada por la PET-TC y el patrón de referencia. Se calcularon coeficientes de correlación de Pearson entre el valor de SUVmax y el nivel sérico de PSA en el momento de la prueba, el tiempo de

duplicación del PSA y la velocidad del PSA.

• *Objetivo secundario 9*

Para analizar la seguridad del radiotrazador se codificaron todos los acontecimientos adversos registrados durante el estudio mediante el diccionario MedDRA y se analizaron descriptivamente. Asimismo, se describieron los términos señalados en caso de incidentes durante la realización de los estudios PET-TC.

o Calendario de duración del estudio:

- Fecha de inicio del estudio: abril de 2014.
- Fecha de finalización: junio de 2016.
- El periodo de reclutamiento finalizó el 6 de octubre de 2015 con la inclusión de 114 pacientes reclutados, de los cuales 107 entraron en el grupo de análisis de seguridad, 62 en el grupo de análisis principal y 53 en el grupo de análisis por protocolo.
- El primer paciente se reclutó el 7 de noviembre de 2014 por lo que el periodo de reclutamiento duró 11 meses.
- Algunos pacientes requirieron un seguimiento clínico de tres meses.
- Por lo tanto, la duración del estudio ha sido de 26 meses desde su inicio.
- Periodo de inclusión de pacientes: El periodo de inclusión de pacientes finalizó con la inclusión del último paciente, de acuerdo al número de pacientes indicados en el tamaño de la muestra.
- Periodo de participación de cada paciente: Cada paciente finalizó su participación en el estudio después de haberse realizado todas las pruebas a evaluar en el estudio y una vez que se haya confirmado su diagnóstico correcto (verdadero positivo o verdadero negativo) con el patrón de referencia (por análisis histológico o por seguimiento clínico).
- Finalización del estudio: El estudio finalizó cuando el último paciente completó la última visita según el protocolo.
- El estudio se dió por finalizado cuando se dispuso de todos los datos necesarios para la evaluación de los objetivos del mismo (especialmente el diagnóstico de la PET-TC con 18F-FCH y de las técnicas de imagen con las que se compara; así como el diagnóstico según el patrón de referencia) en todos los pacientes.

- Seguimiento Clínico:

El seguimiento clínico se realizó de la siguiente manera:

1.- En los **pacientes negativos**, a los dos meses de la PET-TC con 18F-FCH (permitiéndose un margen de 15 días tras los dos meses), se repitieron la PET-TC con 18F-FCH y la TC con contraste intravenoso y oral (junto con la PET-TC o separadamente) y también se repitieron los análisis de PSA. Fueron “*verdaderos negativos*” (de recidiva clínica) los pacientes que no mostraron lesiones ni aumento significativo de los niveles de PSA en esta segunda evaluación.

2.- En los pacientes con **resultado positivo** se administró un tratamiento frente al cáncer de próstata, seleccionado a criterio del investigador, de acuerdo a la historia clínica de cada paciente. Si entre las opciones terapéuticas posibles se consideró el bloqueo androgénico, se administró de manera preferente este tratamiento a los pacientes de este estudio.

3.- En los pacientes que recibieron **bloqueo androgénico**, para verificar que este tratamiento había sido efectivo, se analizaron los niveles de testosterona a los 30 días del inicio del bloqueo androgénico. Estos tratamientos debían reducir los niveles de testosterona a <20 ng/dL (0,1 nmol/L), o “nivel de castración” (Heidenreich et al. 2013). En los pacientes en los que el bloqueo androgénico no fuera efectivo, y si éste era su único tratamiento frente al cáncer de próstata, los investigadores evaluaron qué cambios son apropiados para ese paciente y se comenzaron a administrar lo antes posible (intensificación de dosis, añadir otros tratamientos, cambiar a otro tratamiento, etc.). En estos casos se consideró inicio del tratamiento cuando se realizó este cambio. Debido a que el seguimiento clínico de dos meses comenzó tras ese cambio de tratamiento, en estos pacientes se repitieron las pruebas diagnósticas (detalladas a continuación en los puntos 4 y 5) en el Día 90 (+0-15 días), en lugar de a los 60 días tras la finalización del tratamiento; y en caso necesario también en el Día 150 (+0-15 días) en lugar de a los 120 días tras la finalización del tratamiento.

4.- A partir de los dos meses tras la finalización del tratamiento frente al cáncer de próstata (no dejando pasar más de 15 días) se analizó el PSA. Los niveles de PSA tras el tratamiento (disminución, aumento o sin cambio con respecto a los niveles de antes del tratamiento) debían ser coherentes con los cambios que se observaron en las lesiones por medio de las técnicas de imagen. En los pacientes en los que no se produjo una coherencia entre los resultados de las pruebas de imagen y los niveles de PSA, dos especialistas experimentados evaluaron su historia clínica para determinar en cada uno de los casos si su resultado era un “falso positivo” o un “verdadero positivo”.

5.1 Tratamiento con hormonoterapia / cirugía - A partir de los dos meses del inicio del tratamiento frente al cáncer de próstata (no dejando pasar más de 15 días) se repitieron las pruebas de imagen; al menos la PET-TC con 18F-FCH y la TC con contraste intravenoso y oral. En los casos en los que se visualizaron lesiones con RM y/o GO también se repitieron esas pruebas.

5.2 Tratamiento con Radioterapia: - A partir de los dos meses del fin del tratamiento frente al

cáncer de próstata (no dejando pasar más de 15 días) se repitieron las pruebas de imagen; al menos la PET-TC con 18F-FCH y la TC con contraste intravenoso y oral. En los casos en los que se visualizaran lesiones con RM y/o GO también se repitieron esas pruebas.

5.3 Tratamiento con Quimioterapia: A partir de las 3 semanas del tercer ciclo del tratamiento frente al cáncer de próstata (no dejando pasar más de 15 días) se repitieron las pruebas de imagen; al menos la PET-TC con 18F-FCH y la TC con contraste intravenoso y oral.

En los casos en los que se visualizaron lesiones con RM y/o GO también se repitieron esas pruebas. Para confirmar el diagnóstico “verdadero positivo” se valoraron las siguientes respuestas al tratamiento frente al cáncer de próstata:

- Respuesta metabólica: los cambios de la señal de las lesiones visibles con PET-TC con 18F-FCH se midieron según el criterio PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors) o criterio de respuesta PET en tumores sólidos (Wahl et al. 2009; Tomasi et al. 2012; Bai et al. 2013; Skougard et al. 2013). Debido a que el criterio PERCIST se recomienda para lesiones de 2 cm o mayores, las lesiones menores de 2 cm se valoraron mediante análisis cualitativo de dos especialistas experimentados.
- Respuesta morfológica: los cambios de tamaño de las lesiones visibles con TC, RM o GO se midieron según el criterio RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; <http://www.recist.com/>) o criterio de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (Eisenhauer et al. 2009; Schwartz et al. 2009). La suma de los diámetros más largos en las “lesiones diana” Los ganglios linfáticos se midieron en el eje corto, ya que reproduce mejor su tamaño y es un factor predictivo de malignidad (Schwartz et al. 2009).

Tanto para la respuesta metabólica (según criterio PERCIST) como para la respuesta morfológica (según criterio RECIST), el diagnóstico se considerará “verdadero positivo” (de recidiva clínica) si se obtuvo al menos una “respuesta parcial”, es decir, una reducción de al menos el 30% de las “lesiones diana” teniendo como referencia las medidas de antes de empezar el tratamiento frente al cáncer de próstata.

Si a los dos meses tras la finalización del tratamiento frente al cáncer de próstata (en el Día 60 [+0-15 días] post-tratamiento), se produjo una respuesta de reducción de las lesiones superior al 15%, pero inferior al 30%, se continuó el tratamiento (a criterio del investigador se podía cambiar o intensificar el tratamiento) y se volvió a evaluar la respuesta tras otros dos meses (en el Día 120 [+0-15 días] post-tratamiento). Si alcanzaba una reducción del 30% o mayor se consideró un diagnóstico “verdadero positivo”.

En los pacientes en los que las lesiones no cambiaron de tamaño, o tuvieron una reducción menor del 15%, o que hubieron aumentado, dos especialistas experimentados evaluaron la historia clínica del paciente (pruebas de imagen, análisis de PSA, etc.) para determinar en cada uno de esos pacientes si su resultado era un “falso positivo” o un “verdadero positivo” con resistencia al tratamiento administrado. Los resultados de los pacientes en los que no se pudo confirmar el

diagnóstico de forma fehaciente, se consideraron “datos perdidos” en el análisis estadístico del estudio.

- Calendario de procedimientos durante el desarrollo del ensayo clínico. [Tabla 5](#)

<i>Procedimientos</i>	<i>Días</i>					
	<15	0 ^a	1-15	30(+0-7)	60 (+0-15)	120 (+0-15)
					-75-90 (+0-15) ^l	135-150 (+0-15) ^l
Análisis PSA	X ^b				X ^{g,h,i}	X ^k
Historia Clínica		X ^c				
Criterios selección		X				
Consentimiento Informado		X				
RM	@ ^d				X ^{h,i}	X ^k
GO	@ ^d				X ^{h,i}	X ^k
TC (con contraste IV y oral)	@ ^d				X ^{g,h,i}	X ^k
PET/TC con 18FCH			X		X ^{g,h,i}	X ^k
Efectos adversos		X ^e	X ^e	X ^e	X ^e	X ^e
Histología		X ^f				
Sin tratamiento					X ^g	
Con tto cáncer de próstata			X		X ^{h,j}	X ^k

Niveles testosterona				$X^{h,j}$		
Visitas de estudio		X	X	X	X	X

Abreviaturas: GO: gammagrafía ósea; IV: intravenoso; PET/TC: tomografía por emisión de positrones combinada con TC; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computerizada; tto: tratamiento.

a.- Los pacientes se incluyen en el estudio en la visita de inicio (Día 0). Se podrán utilizarán datos clínicos recopilados hasta 15 días antes del comienzo del estudio (obtenidos de la práctica clínica, antes del comienzo del estudio: entre el Día -1 y el Día -15).

b.- El análisis de la PSA se habrá realizado antes de la inclusión de cada paciente en el estudio (asimismo, ese valor será la confirmación de otro análisis de PSA realizado 30 días antes; es decir, el nivel de PSA se medirá por duplicado con al menos 30 días de diferencia).

La toma de la muestra del segundo análisis de la PSA debe haberse realizado como máximo 15 días antes de la PET-TC. También, si se dispone de estos datos, se anotarán los resultados previos del tiempo de duplicación del PSA y la velocidad del PSA.

c.- Junto con la historia clínica se recogen datos demográficos, medicación concomitante y los demás datos solicitados en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) para cada visita.

d.- Se requiere que los resultados de estas pruebas se hayan realizado como máximo 15 días antes o 15 días después de la PET-TC con 18F-FCH. Si no se ha administrado contraste en la prueba combinada PET-TC, se requiere proporcionar datos de una TC con contraste (intravenoso y oral) realizada por separado como máximo 15 días antes o 15 días después de la PET-TC con 18F-FCH.

e.- Se anotarán los efectos adversos que se detecten durante la realización de las pruebas de imagen (PET-TC, RM y GO) y en todas las consultas del estudio (por si hubiera efectos adversos tardíos o como diagnóstico diferencial de síntomas de alguna patología o efectos adversos a algún tratamiento que esté recibiendo el paciente, etc.). Se recopilarán de la historia clínica los datos de los efectos adversos detectados durante la realización de las pruebas de imagen que se hubieran realizado antes de la visita de inclusión.

f.- El análisis histológico se deberá realizar como máximo a los 15 días de la prueba PET-TC con 18F-FCH. Si se ha podido verificar el diagnóstico final, la visita de esos resultados será la visita final en esos pacientes.

g.- Sin embargo, a los pacientes negativos no se les puede realizar histología de lesiones,

ni observar una respuesta al tratamiento, puesto que no se detecta ninguna lesión. En estos pacientes, a los dos meses de su primera realización (permitiéndose un margen de 15 días tras los dos meses), se repetirán la PET-TC con 18F-FCH y la TC con contraste intravenoso y oral (junto con la PET-TC o separadamente) y también se repetirán los análisis de PSA. La visita de esos resultados será la visita final en esos pacientes.

h.- También se realizará seguimiento clínico en aquellos pacientes en los que los resultados sean negativos en la evaluación con histología de las lesiones analizadas, si presentan otras lesiones que no han sido analizadas con histología. Estos pacientes recibirán el correspondiente tratamiento frente al cáncer de próstata; y se les analizará los niveles de testosterona si se les administra bloqueo androgénico.

i.- A los pacientes con lesiones positivas en los que no se pueda realizar análisis histológico de ninguna de ellas, se realizará seguimiento clínico que permita confirmar el diagnóstico verdadero de sus lesiones, tras un tratamiento frente al cáncer de próstata. El calendario del seguimiento dependerá del tipo de tratamiento: a) A los dos meses del inicio del tratamiento hormonoterápico/ quirúrgico frente al cáncer de próstata se analizará el PSA y se repetirán las pruebas de imagen; al menos la PET-TC con 18F-FCH y la TC con contraste intravenoso y oral. b) A los dos meses del fin del tratamiento radioterápico frente al cáncer de próstata se analizará el PSA y se repetirán las pruebas de imagen; al menos la PET-TC con 18F-FCH y la TC con contraste intravenoso y oral. c) A las tres semanas del tercer ciclo de quimioterapia se analizará el PSA y se repetirán las pruebas de imagen; al menos la PET-TC con 18F-FCH y la TC con contraste intravenoso y oral. En los casos en los que se hayan visualizado lesiones con RM y/o GO también se repetirán esas pruebas.

La visita de esos resultados será la visita final en los pacientes en los que se confirme el diagnóstico “verdadero positivo” por obtener al menos una “respuesta parcial”.

j.- En los pacientes que estén recibiendo bloqueo androgénico, se analizarán los niveles de testosterona a los 30 días del inicio de este tratamiento (permitiéndose un margen de 7 días tras los 30 días de inicio de dicho tratamiento).

k.- Si a los dos meses del inicio del tratamiento frente al cáncer de próstata, se ha producido una respuesta de reducción del 15% al 30% se continuaría el tratamiento otros dos meses (permitiéndose un margen de 15 días tras los cuatro meses) y se volvería a evaluar la respuesta: se analizará el PSA y se repetirán las pruebas de imagen; al menos la PET-TC con 18F-FCH y la TC con contraste. En los casos en los que se hayan visualizado lesiones con RM y/o GO también se repetirán esas pruebas. La visita de esos resultados será la visita final en esos pacientes.

l.- En los pacientes que han recibido bloqueo androgénico y no ha sido efectivo (de acuerdo a los análisis de testosterona realizados a los 30 días de su administración), y si

éste era su único tratamiento frente al cáncer de próstata, se realizarán los cambios del tratamiento según el criterio del investigador para cada paciente. Debido a que el seguimiento clínico de dos meses comenzará tras ese cambio de tratamiento, en estos pacientes se repetirán las pruebas diagnósticas en el Día 90 (+0-15 días), en lugar de a los 60 días; y en caso necesario también en el Día 150 (+0-15 días) en lugar de a los 120 días. En los pacientes a los que se les realiza seguimiento clínico tras resultados negativos en la evaluación con histología de las lesiones analizadas (si presentan otras lesiones que no han sido analizadas con histología) el periodo de seguimiento finalizará unos días más tarde (lo que se haya tardado en iniciar el tratamiento, tras los resultados de la histología). La histología se tiene que realizar en un máximo de 15 días tras la PET-TC; y suponiendo que tardarían una semana en obtenerse los resultados y comenzar el tratamiento frente al cáncer de próstata, como máximo se repetirán las pruebas diagnósticas en el Día 82 (+0-15 días), en lugar de a los 60 días tras la finalización del tratamiento; y en caso necesario también en el Día 142 (+0-15 días) en lugar de a los 120 días tras la finalización del tratamiento. La visita de esos resultados será la visita final en esos pacientes.

4.7. Procedimientos éticos y burocráticos del estudio

- Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado

Antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con el estudio, se entregó a todos los pacientes la Hoja de Información al Paciente específicamente preparada y aprobada para el estudio. Se utilizó un lenguaje que el paciente pudiera comprender, para informarle sobre el Medicamento en Investigación, los objetivos del estudio, y las ventajas y desventajas de su participación en el estudio.

Se dejó a los pacientes el tiempo suficiente para que pudieran considerar su participación y se contestaran todas las preguntas que formularan.

Se informó a los pacientes de que su participación en el estudio era voluntaria y que posteriormente también podría retirarse voluntariamente del estudio en cualquier momento, sin que ninguna de sus decisiones fuera a afectar al trato que reciben de sus médicos y que no tendrían ninguna penalización o pérdida de beneficios a los que se tienen derecho.

En cualquier caso, el Investigador debía intentar descartar que la razón del abandono voluntario sea un acontecimiento adverso.

La conformidad para participar en el ensayo clínico se expresó al firmar y fechar el documento de Consentimiento Informado específicamente preparado y aprobado para el estudio. La persona

que dirigió el proceso del Consentimiento Informado también debe firmar.

El Investigador guardó los documentos de Consentimiento Informado firmados y fechados.

Si surgía nueva información durante el transcurso del estudio que pudiera afectar al proceso del consentimiento informado, se realizaría una revisión de la Hoja de Información al Paciente. Antes de poder ser utilizada, la versión revisada se enviaría para su aprobación por el Comité Ético.

Se informó al paciente tan pronto como fuera posible si aparecía nueva información disponible que pudiera afectar a la decisión del paciente a continuar en el estudio. La comunicación de esta información debía quedar registrada. El paciente, o su representante legal, recibieron una copia de cualquier actualización del Consentimiento Informado o cualquier otra información escrita pertinente.

- Formas de contacto

Se proporcionó a los pacientes datos de contacto para que pudieran obtener información adicional sobre el ensayo clínico, sobre los derechos que le asistían, así como con quién debiera contactar en caso de que se produjera alguna lesión relacionada con el estudio. Esta información se incluyó en el texto de la Hoja de Información al Paciente y del Consentimiento Informado.

- Retirada del estudio

Los pacientes podrían retirarse del ensayo clínico en cualquier momento sin tener que dar ninguna explicación y sin que les supusiera ningún perjuicio personal.

Asimismo, el Investigador podría retirar del estudio a cualquier paciente si lo estimaba necesario considerando la relación beneficio/riesgo o su nivel de cumplimiento con el protocolo del estudio.

- Cuidados de los pacientes tras la finalización del estudio

Al final del estudio los pacientes continúan con las pruebas médicas y tratamientos que libremente les prescriba su médico.

4.8. Documentación de los datos del estudio

- Cuaderno de Recogida de Datos (e-CRD)

Los Investigadores que reclutaron a los pacientes debían completar todos los datos que figuran en el Cuaderno de Recogida de Datos Electrónico (e-CRD) que fue preparado y aprobado específicamente para el estudio.

Se cumplimentó un e-CRD por cada paciente que fue incluido en el estudio, aunque se fuera retirado antes de su finalización.

Se proporcionó a los Investigadores todas las instrucciones necesarias para la correcta

cumplimentación de los e-CRDs. Los Investigadores se responsabilizaron de que todos los datos que introducidos en los e-CRDs fueran exactos y correctos.

Todas las correcciones posteriores quedaron automáticamente registradas en el e-CRD. Se justificaron las correcciones si éstas cuestionaban la validez de los datos, especialmente en los casos en los que dichas correcciones tuvieran que ver con los criterios de exclusión o inclusión, acontecimientos adversos y/o los parámetros principales.

Si después de enviar los e-CRDs originales hizo falta realizar alguna corrección o incorporar datos, se solicitó que estos cambios los realizara el Investigador correspondiente.

Los e-CRDs estuvieron disponibles para su verificación por parte del Monitor del Ensayo y/o para una eventual inspección por parte de las Autoridades Reguladoras pertinentes. El Monitor del Ensayo debía contrastar los datos registrados en los e-CRDs con los documentos fuente apropiados.

- Gestión de datos

La historia clínica, los acontecimientos adversos y las indicaciones de los medicamentos (para los acontecimientos adversos y enfermedades previas/concomitantes) se codificaron según el MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Los nombres de los medicamentos se codificaron según la terminología para fármacos de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organisation Drug Dictionary). Una vez “depurada” (cuando se hubieron recibido todos los datos, hicieron efectivas todas las revisiones de datos y los controles de calidad), la base de datos se pudo cerrar.

- Datos fuente

Los datos fuente son aquéllos que provienen de documentos fuente, que son documentos originales o copias certificadas de los originales, que contienen información clínica, observaciones, o datos de otras actividades del ensayo clínico que son necesarias para la reconstrucción y evaluación del estudio.

La documentación clínica relevante para el estudio engloba todos los registros en cualquier formato (incluyendo registros electrónicos, magnéticos y ópticos, escáneres, y radiografías) que presentan los resultados del estudio o describen los métodos y los procedimientos utilizados.

El Investigador guarda toda la documentación clínica y los datos obtenidos durante el estudio.

Algunos datos sólo pudieron registrarse en el e-CRD directamente y no en otros documentos. En tales casos el e-CRD se consideraría como documento fuente.

4.9. Evaluación de la seguridad del medicamento

- Acontecimientos Adversos

Un acontecimiento adverso (AA) es un acontecimiento médico desfavorable que le sucede a un paciente o sujeto que participa en una investigación clínica al que se le ha administrado un producto farmacéutico, aunque no tenga relación causal con dicho tratamiento.

Un acontecimiento adverso grave (AAG) es cualquier acontecimiento médico desfavorable que:

- Provoque la muerte.
- Ponga en riesgo la vida.
- Requiera la hospitalización del paciente o la prolongación de una hospitalización ya existente.
- Provoque incapacidad o discapacidad permanente o significativa.
- Provoque una anomalía congénita o un defecto de nacimiento.
- Se considere como médicamente relevante.

Se dejó a criterio médico la decisión de considerar otras situaciones como graves, como pueden ser acontecimientos médicos relevantes que requirieran una intervención para prevenir alguno de los desenlaces que se han señalado arriba.

- Reacciones adversas a medicamentos

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son todas aquellas respuestas desfavorables y no intencionadas a un medicamento, con independencia de la dosis administrada.

Todos los acontecimientos adversos que a juicio bien del Investigador que los comunique, o bien del Promotor, tengan una relación causal razonable con un producto medicinal serán considerados RAMs. La expresión “relación causal razonable” en general implica que existe evidencia o indicios que sugieran una relación de causalidad.

- Valoración de los acontecimientos adversos

Se registraron en el e-CRD todos los AAs, acompañados de la siguiente información:

- Naturaleza del AA (terminología del AA).
- Cuándo ocurrió el AA por primera vez (comienzo).
- Cuándo acabó el AA y/o cuánto tiempo duró.
- Si el AA fue grave.
- Intensidad del AA.
- Medidas tomadas.
- Desenlace final (o último conocido).
- Relación con medicamento en investigación, o con fármacos previos o concomitantes.

Las características de los AA ocurridos en los ensayos clínicos se registraron de la siguiente

manera:

- *Duración*: si persistió por un tiempo determinado (días, horas o minutos) o continuo (si todavía está presente al final del ensayo clínico).
- *Medidas tomadas como*:
 - Ninguna: No se aplica ninguna medida.
 - Medicación: Cualquier medicación iniciada para remediar el acontecimiento adverso, y/o si se realizan cambios en la dosis o vía de administración de la medicación que estuviera tomando el paciente.
 - Interrupción del estudio: Cuando es necesario interrumpir la participación del paciente en el estudio debido a un AA.
 - Otras: Cuando las medidas tomadas son distintas a la administración de un medicamento. Por ejemplo, fisioterapia, una intervención quirúrgica, etc.
- *Intensidad*:
 - Leve: Signos y síntomas que pueden tolerarse fácilmente. Los síntomas pueden ser ignorados y desaparecen cuando el paciente está distraído.
 - Moderada: Los síntomas causan incomodidad pero son tolerables, no pueden ser ignorados y afectan a la concentración.
 - Severa: Los síntomas afectan a la actividad diaria normal.

Si durante la evolución de un AA éste cambiara de intensidad, en el e-CRD se registrará la intensidad máxima.
- *Causalidad con el Medicamento en Investigación*:
 - Condicional/No clasificado: Requiere investigar datos adicionales para una evaluación apropiada.
 - No evaluable/Inclasificable: La información de los datos disponibles no es insuficiente o es contradictoria y, además, no se puede complementar o verificar.
 - No relacionado: Se dispone de datos que aporten evidencia suficiente para aceptar la ausencia de relación causal con la administración del fármaco. Por ejemplo, porque no hay relación temporal con la administración del fármaco o porque se han demostrado otras causas.
 - Improbable: Los datos no aportan suficiente evidencia para aceptar la ausencia de relación causal con la administración del fármaco, pero tampoco aportan pruebas o argumentos que sugieran una relación causal. Por ejemplo si coincide con la administración de otros fármacos o con alguna enfermedad subyacente que ofrezcan explicaciones plausibles.
 - Posible: Los datos aportan evidencia o argumentos limitados para sugerir una

relación de causalidad.

- Probable/Plausible: Los datos aportan evidencia o argumentos suficientes para sugerir una relación causal. Por ejemplo si cesa tras la retirada de la administración del fármaco; o si es improbable que pueda ser explicado por otros fármacos o alguna enfermedad.
- Seguro: Los datos muestran una evidencia clara de relación causal. Cuando sea factible, puede realizarse una confirmación farmacológica o fenomenológica del AA utilizando una prueba volviendo a administrar el fármaco.

La causalidad se registró separadamente en la sección de AAs del e-CRD. En este estudio algunos AAs podían deberse al contraste intravenoso que se administra durante la PET-TC. Los Investigadores debían evaluar la posible relación de algunos AAs con este producto, por lo que en el e-CRD se les preguntó si creían que el AA podía estar relacionado con el contraste intravenoso.

• *Desenlace:*

- o Resuelto sin secuelas.
- o Resuelto con secuelas.
- o Fatal.
- o En resolución.
- o No resuelto.

- Seguimiento de los pacientes con acontecimientos adversos

Se siguió cualquier AA, o cualquier resultado de laboratorio anormal que se consideró clínicamente relevante, hasta llegar a una resolución satisfactoria, hasta que se estabilizó, o hasta que pudo ser explicado por otras causas y el juicio clínico indicó que no eran necesarias más evaluaciones.

- Notificación de los acontecimientos adversos

Todos los AAGs (incluida la muerte, independientemente de su causa) que surgieron durante el estudio, independientemente de su relación con los Medicamentos en Investigación, fueron notificados lo antes posible, y nunca más tarde de las 24 horas siguientes al conocimiento de la presentación del evento, a la persona o departamento responsable de la farmacovigilancia. El número de teléfono se especificó en el e-CRD.

La primera notificación de un AAG que cumpla los requisitos señalados más arriba contenía la siguiente información:

- Identificación del paciente.
- Fecha de nacimiento del paciente.

- Sexo del paciente.
- Fecha y hora del primer uso del Medicamento en Investigación.
- Fecha y hora del cese de la administración de Medicamento en Investigación.
- Diagnóstico específico del AA.
- Fecha y hora de la presentación del AA.
- Breve descripción del evento y las medidas tomadas.
- Intensidad.
- Criterio de gravedad.
- Desenlace.
- Medicación concomitante al inicio del acontecimiento.
- Evolución del AA.
- Opinión del Investigador sobre la posible relación con el Medicamento en Investigación.

El Investigador debía presentar un informe, utilizando el Formulario de Notificación de Seguridad (SRF, en inglés: Safety Report Form) incluyendo una descripción del acontecimiento, el tratamiento iniciado y los procedimientos del estudio realizados.

Toda la información adicional referente al AA hasta la finalización del estudio o hasta su desenlace definitivo fue comunicada, sin demora, por medio de informes de seguimiento.

El Investigador ha estado obligado a cumplir con los requisitos legales de aplicación con respecto a la comunicación de AAGs a las Autoridades correspondientes y al CEIC.

- Reacciones adversas graves e inesperadas

Las reacciones adversas graves e inesperadas (RAGIs; en inglés SUSARs: *suspected unexpected serious adverse reactions*) que ocurrieran durante el ensayo clínico requerían notificación expedita (lo antes posibles o como máximo a los siete días si suponía riesgo para la vida del paciente o con un máximo de 15 días si la RAGI no ponía en riesgo la vida del pacientes).

Según la normativa europea, el Promotor (o la CRO) de los ensayos clínicos (Fases I-IV) con al menos un Centro participante en la UE deben notificar las RAGIs a las Autoridades Competentes y a los CEICs.

También se informaría a todos los Investigadores participantes en caso de producirse alguna RAGI durante la realización de este ensayo clínico.

También debía realizarse una notificación expedita cualquier AA que pudiera suponer una modificación de la relación riesgo/beneficio del Medicamento en Investigación o que tuviese relevancia suficiente como para recomendar modificaciones en la administración del Medicamento en Investigación o en la realización del estudio.

4.10. Condiciones éticas y reglamentarias

- Consideraciones éticas

Este estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos basados en la Declaración de Helsinki, la Buena Práctica Clínica (BPC) y las normativas aplicables.

El Investigador era responsable de que el ensayo clínico se realizara siguiendo el protocolo, las recomendaciones del Comité Internacional de Armonización (ICH) respecto a BPC, así como los requisitos reglamentarios pertinentes.

La BPC es un estándar para todos los aspectos que conciernen a los ensayos clínicos (diseño, realización, desarrollo, monitorización, auditoría, registro, análisis y comunicación) que permitan asegurar que los datos y resultados transmitidos son creíbles y exactos, y que quedan protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los pacientes.

Cada persona implicada en la realización del estudio debía estar cualificada por su educación, formación y experiencia para realizar sus tareas específicas.

El estudio únicamente pudo comenzar en cada Centro cuando el Comité Ético correspondiente hubo dado su aprobación fechada y firmada del protocolo, así como de los modelos de Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado.

Ni el Investigador ni el personal del estudio coaccionarían o ejercerían presión alguna sobre los pacientes para que participaran o continuaran en el estudio. El Investigador no podía incluirse a sí mismo en el estudio, o a sus familiares ni a miembros de su equipo clínico o a los familiares de éstos.

- Comités Éticos de Investigación Clínica

Los CEICs salvaguardan los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes que participan en los ensayos clínicos.

El CEIC de referencia para este estudio fue el del Hospital Ramón y Cajal de Madrid. También se enviaría la documentación del estudio, para su revisión y aprobación, a los CEIC de los Centros participantes que dispongan de Comité propio.

4.11. Enmiendas al protocolo

Cualquier cambio en el protocolo durante el estudio se registró en forma de enmienda. Éstas estarían firmadas por el personal pertinente de ITP, la CRO y los Investigadores. Dependiendo de los contenidos de la enmienda y de los requerimientos legales locales, la enmienda sería presentada para su aprobación por el Comité Ético correspondiente y a las Autoridades Competentes.

No se haría efectiva ninguna desviación o cambio del protocolo que sea relevante sin previa

revisión y emisión de aprobación por parte del Comité Ético pertinente y por las Autoridades Competentes, excepto en el caso de que fuera necesario eliminar un riesgo inminente para los pacientes, o cuando el(los) cambio(s) comprendieran sólo aspectos logísticos o administrativos del ensayo clínico.

Si una enmienda afectara sustancialmente al diseño del ensayo clínico, a los riesgos potenciales de los pacientes o al tratamiento de los pacientes, se debía revisar la Hoja de Información al Paciente y se presentará al Comité Ético correspondiente y a las Autoridades Competentes, para su revisión y aprobación.

Cuando un paciente que se encontrara realizando los procedimientos del ensayo clínico se viera afectado por una enmienda, se solicitaría de nuevo el Consentimiento Informado del paciente, utilizando la nueva versión de la Hoja de Información al Paciente. Si no se hubiera finalizado el periodo de inclusión, la nueva versión de la Hoja de Información al Paciente se utilizaría para obtener el consentimiento de los pacientes que se siguieran incluyendo en el estudio.

5. RESULTADOS Y ANALISIS ESTADISTICO. MATERIAL Y METODOS.

5.1. DEMOGRAFIA. DESCRIPCION DE MUESTRA INICIAL.

Para la realización de este estudio, entre noviembre de 2014 y octubre de 2015 se reclutaron en cinco hospitales (Hospital General Universitario Puerta de Hierro de Madrid, Hospital General Universitario Gregorio Marañón Clínica Ruber Internacional de Madrid, Hospital General Universitario de La Paz y Clínica MD Anderson), para el screening inicial, 114 pacientes que respondían al criterio primario de pacientes tratados de Cáncer de próstata con Recidiva bioquímica. De ellos, 7 no completaron los criterios de inclusión, por lo que fueron excluidos del listado final, siendo la muestra definitiva 107 individuos, que son el global de pacientes que recibieron el medicamento a estudio ([18F]-fluorocolina), constituyendo el grupo de análisis de seguridad.

Tabla 6: Distribución por hospitales de los pacientes del estudio

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Clínica Ruber Internacional	0 (0.0)	4 (9.5)	2 (8.3)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	5 (4.7)
HGU Puerta de Hierro	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.6)	1 (3.7)	4 (3.7)
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	6 (30.0)	22 (52.4)	12 (50.0)	7 (50.0)	3 (75.0)	4 (22.2)	4 (14.8)	36 (33.6)
Hospital General Universitario la Paz	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	7 (25.9)	9 (8.4)
MD Anderson	14 (70.0)	13 (31.0)	8 (33.3)	5 (35.7)	0 (0.0)	12 (66.7)	14 (51.9)	53 (49.5)

Las características demográficas de la muestra quedan expuestas en la [tabla 7](#). Todos los pacientes eran varones diagnosticados y tratados de cáncer de próstata una media de 6,6 años atrás. La edad media de la población fue 71,9 años.

Tabla 7: características demográficas

	Media	IC95%
Edad (años)	71,9	70,7 – 73,2
Peso (Kg)	83,6	81,4 – 85,9
Talla (cm)	170,9	169,4 – 172,3

IMC (Kg/cm2)	28,8	27,9 – 29,7
Sexo varón (%)	100	100
Etnia caucásica (%)	100	100

- **Edad de los pacientes del estudio (tabla 8):**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	71.6	69.8	68.8	71.0	71.8	74.6	73.6	71.9
Desviación Estándar	3.7	6.3	6.4	5.9	8.0	7.8	6.5	6.5
IC95% bilat. (Media)	(69.9,73.3)	(67.9,71.8)	(66.1,71.5)	(67.6,74.4)	(59.0,84.5)	(70.8,78.5)	(71.1,76.2)	(70.7,73.2)
Mínimo	65.0	56.0	56.0	59.0	64.0	54.0	60.0	54.0
Primer Cuartil	69.0	66.0	65.0	68.0	65.5	73.0	70.0	68.0
Mediana	71.5	69.0	68.5	72.0	70.5	77.0	74.0	72.0
Tercer Cuartil	75.0	74.0	74.0	75.0	78.0	80.0	76.0	76.0
Máximo	77.0	83.0	83.0	81.0	82.0	83.0	88.0	88.0
N	20	42	24	14	4	18	27	107
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0

- **Peso de los pacientes del estudio (tabla 9):**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	89.7	82.8	84.3	81.8	77.3	80.5	82.8	83.6
Desviación Estándar	15.1	11.1	12.0	10.6	5.4	10.9	8.7	11.5
IC95% bilat. (Media)	(82.2,97.2)	(79.3,86.3)	(79.2,89.5)	(75.7,87.9)	(68.7,85.8)	(74.9,86.2)	(79.3,86.4)	(81.4,85.9)
Mínimo	73.0	62.0	62.0	67.0	71.0	70.0	68.0	62.0
Primer Cuartil	78.0	75.0	75.0	71.0	73.5	73.0	75.0	75.0
Mediana	86.0	80.0	80.0	81.5	77.0	78.0	81.5	80.0
Tercer Cuartil	101.0	91.0	94.0	91.0	81.0	85.0	90.0	90.0
Máximo	130.0	109.0	109.0	100.0	84.0	114.0	100.0	130.0
N	18	41	23	14	4	17	26	102
Missing	2	1	1	0	0	1	1	5

- **Talla de los pacientes del estudio (tabla 10):**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	169.1	171.1	171.2	171.4	169.3	170.1	172.2	170.9
Desviación Estándar	8.3	7.0	6.5	8.5	4.9	5.3	8.4	7.4
IC95% bilat. (Media)	(164.8,173.4)	(168.9,173.3)	(168.4,174.0)	(166.5,176.4)	(161.4,177.1)	(167.2,172.9)	(168.8,175.5)	(169.4,172.3)
Mínimo	148.0	158.0	160.0	158.0	163.0	162.0	150.0	148.0
Primer Cuartil	167.0	167.0	168.0	167.0	166.0	167.0	169.0	167.5
Mediana	169.0	170.0	170.0	170.0	169.5	170.0	173.0	170.0
Tercer Cuartil	172.0	175.0	176.0	177.0	172.5	172.0	175.0	175.0
Máximo	182.0	190.0	185.0	190.0	175.0	180.0	195.0	195.0
N	17	41	23	14	4	16	26	100
Missing	3	1	1	0	0	2	1	7

- **Índice de masa corporal de los pacientes del estudio (tabla 11):**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	31.7	28.3	28.8	27.8	27.0	28.1	28.1	28.8
Desviación Estándar	5.3	3.5	3.9	3.1	1.5	5.0	4.3	4.4
IC95% bilat. (Media)	(29.0,34.4)	(27.2,29.4)	(27.1,30.5)	(26.0,29.6)	(24.6,29.4)	(25.4,30.8)	(26.4,29.9)	(27.9,29.7)
Mínimo	26.0	22.2	22.2	24.0	25.5	23.9	22.2	22.2
Primer Cuartil	27.7	25.5	26.1	24.6	26.0	25.2	26.1	26.0
Mediana	30.1	27.7	28.1	27.5	26.7	26.1	27.7	27.7
Tercer Cuartil	34.0	30.1	31.4	30.1	27.9	29.0	29.1	30.4
Máximo	46.6	36.5	36.5	33.3	29.1	43.4	43.6	46.6
N	17	41	23	14	4	16	26	100
Missing	3	1	1	0	0	2	1	7

- **Índice de masa corporal por categorías (tabla 12):**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Missing	3 (.)	1 (.)	1 (.)	0 (.)	0 (.)	2 (.)	1 (.)	7 (.)
<25	0 (0.0)	9 (22.0)	5 (21.7)	4 (28.6)	0 (0.0)	3 (18.8)	5 (19.2)	17 (17.0)
>=25 y <30	8 (47.1)	20 (48.8)	10 (43.5)	6 (42.9)	4 (100.0)	10 (62.5)	17 (65.4)	55 (55.0)
>=30 y <35	6 (35.3)	10 (24.4)	6 (26.1)	4 (28.6)	0 (0.0)	1 (6.3)	3 (11.5)	20 (20.0)
>=35	3 (17.6)	2 (4.9)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (3.8)	8 (8.0)

La media de tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento inicial fue de 6,6 años (IC95% 5,8 – 7,4). En la tabla 11 encontramos los datos históricos del tumor primario utilizados para la estadificación inicial de cada caso. El 74,8% de los pacientes fue sometido a Prostatectomía Radical, 23,4% a radioterapia externa y el 1,8% a braquiterapia, siendo el 89,4% de los tumores catalogados como Adenocarcinoma. El valor del PSA utilizado para dicha estadificación fue de 20,9 ng/ml (IC95% 8,7 – 33,1). Se había realizado linfadenectomía asociada a la resección primaria hasta en el 27,1% y recibieron radioterapia adyuvante un 38,3%.

Tabla 13: Datos históricos de tumor primario

	Valores	
Tiempo entre Diagnóstico de Cáncer e inclusión (años)	6,6 años (IC95% 5,8 – 7,4)	
Tratamiento inicial	Prostatectomía Radical	74,8%
	Radioterapia externa	23,4%
	Braquiterapia Intersticial	1,9%

Histología del Tumor Inicial	Adenocarcinoma	89,4%
	Otro tipo	3,5%
	Desconocido	7,1%
Lóbulos afectados	Ambos	41,3%
	Izquierdo	15,4%
	Derecho	15,4%
	No determinado	28,8%
Gleason de la lesión primaria	<6	22,4%
	>7	73%
	Desconocido	4,7%
Linfadenectomía asociada	27,1%	
Radioterapia Adyuvante	38,3%	
Valor del PSA inicial (ng/ml)	20,9 (IC95% 8,7 – 33,1)	

- **Tiempo entre Diagnóstico inicial e inclusión en el estudio (Tabla 14).**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	7.7	6.4	6.9	6.7	3.0	6.8	5.8	6.6
Desviación Estándar	4.6	3.5	3.7	3.0	3.0	5.0	3.5	4.0
IC95% bilat. (Media)	(5,6,9,8)	(5,3,7,6)	(5,3,8,6)	(4,9,8,5)	(-1,8,7,8)	(4,3,9,4)	(4,4,7,2)	(5,8,7,4)
Mínimo	0.3	0.3	0.3	1.5	0.5	0.5	0.5	0.3
Primer Cuartil	4.0	3.7	3.7	5.7	0.5	4.2	3.2	3.6
Mediana	7.5	6.6	6.5	6.9	2.5	5.6	5.6	6.1
Tercer Cuartil	11.0	8.9	9.3	8.8	5.5	10.0	8.2	9.0
Máximo	15.1	13.6	13.6	11.2	6.6	17.6	15.8	17.6
N	20	39	22	13	4	17	27	103
Missing	0	3	2	1	0	1	0	4

- **Lóbulos de la próstata afectados (Tabla 15)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Ambos lóbulos	4 (20.0)	23 (57.5)	11 (47.8)	9 (69.2)	3 (75.0)	4 (23.5)	12 (44.4)	43 (41.3)
No determinado	11 (55.0)	4 (10.0)	2 (8.7)	2 (15.4)	0 (0.0)	7 (41.2)	8 (29.6)	30 (28.8)
Lóbulo derecho	2 (10.0)	6 (15.0)	4 (17.4)	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (17.6)	5 (18.5)	16 (15.4)
Lóbulo izquierdo	3 (15.0)	7 (17.5)	6 (26.1)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (17.6)	2 (7.4)	15 (14.4)
Missing	0 (.)	2 (.)	1 (.)	1 (.)	0 (.)	1 (.)	0 (.)	3 (.)

- **Zonas en las que se localizó el tumor dentro de la próstata (Tabla 16)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Missing	1 (.)	3 (.)	2 (.)	1 (.)	0 (.)	2 (.)	1 (.)	7 (.)
Varias zonas	5 (26.3)	6 (15.4)	2 (9.1)	3 (23.1)	1 (25.0)	3 (18.8)	4 (15.4)	18 (18.0)
Zona central	0 (0.0)	5 (12.8)	2 (9.1)	3 (23.1)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	6 (6.0)
Zona no determina	13 (68.4)	22 (56.4)	14 (63.6)	5 (38.5)	3 (75.0)	10 (62.5)	19 (73.1)	64 (64.0)
Zona periférica	1 (5.3)	5 (12.8)	3 (13.6)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (12.5)	3 (11.5)	11 (11.0)
Zona transicional	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

- Tipo de tratamiento Primario Radical (Tabla 17)

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Braquiterapia intersticial	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (1.9)
Cirugía: prostatectomía radical	16 (80.0)	31 (73.8)	17 (70.8)	11 (78.6)	3 (75.0)	12 (66.7)	21 (77.8)	80 (74.8)
Radioterapia externa	4 (20.0)	10 (23.8)	6 (25.0)	3 (21.4)	1 (25.0)	6 (33.3)	5 (18.5)	25 (23.4)

- Valor del PSA en el estadiaje inicial del tumor (tabla 18)

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	11.7	15.6	15.5	16.0	14.5	57.1	15.3	20.9
Desviación Estándar	9.4	19.7	19.3	24.3	6.5	146.5	17.5	58.1
IC95% bilat. (Media)	(6.3,17.2)	(9.2,22.0)	(7.2,23.8)	(0.6,31.5)	(4.2,24.8)	(-31.5,145.6)	(7.9,22.6)	(8.7,33.1)
Mínimo	0.4	0.0	0.1	0.0	5.9	3.7	1.7	0.0
Primer Cuartil	5.0	6.3	6.0	6.5	10.1	7.7	6.5	6.4
Mediana	9.9	7.2	7.0	7.0	15.3	10.9	9.8	8.3
Tercer Cuartil	15.8	16.4	19.1	10.9	18.9	15.4	14.9	15.8
Máximo	38.0	86.9	74.3	86.9	21.4	538.0	79.3	538.0
N	14	39	23	12	4	13	24	90
Missing	6	3	1	2	0	5	3	17

- Tiempo desde la realización de la biopsia hasta la inclusión (tabla 19)

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	7,3	6,1	6,5	6,4	3,1	6,5	5,7	6,2
Desviación Estándar	5,2	3,5	3,7	3,1	3,1	4,8	3,5	4,0
IC95% bilat. (Media)	(4.1,10.4)	(4.9,7.3)	(4.8,8.2)	(4.3,8.4)	(-1.8,8.0)	(3.3,9.7)	(4.1,7.3)	(5.4,7.1)
Mínimo	0,3	0,3	0,3	1,5	0,5	0,7	0,5	0,3
Primer Cuartil	2,5	3,6	3,7	3,6	0,5	1,7	3,2	3,2
Mediana	5,9	6,2	6,3	6,7	2,5	5,4	5,4	6,0
Tercer Cuartil	11,4	8,7	9,0	8,8	5,7	10,7	7,2	9,0
Máximo	14,3	13,6	13,6	11,1	6,8	15,3	15,8	15,8
N	13	36	21	11	4	11	21	81
Missing	7	6	3	3	0	7	6	26

- Valor del Gleason a través de biopsia en el tumor primario (tabla 20)

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	6,8	7,0	6,9	7,1	7,3	6,9	7,4	7,1
Desviación Estándar	0,9	1,0	1,0	1,0	0,5	1,4	0,9	1,0
IC95% bilat. (Media)	(6.3,7.4)	(6.7,7.3)	(6.5,7.4)	(6.4,7.8)	(6.5,8.0)	(5.9,7.9)	(7.0,7.8)	(6.8,7.3)
Mínimo	5,0	6,0	6,0	6,0	7,0	3,0	6,0	3,0
Primer Cuartil	6,0	6,0	6,0	6,0	7,0	7,0	7,0	6,0
Mediana	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Tercer Cuartil	7,0	8,0	7,0	8,0	7,5	8,0	8,0	8,0
Máximo	8,0	9,0	9,0	9,0	8,0	8,0	9,0	9,0
N	13	36	21	11	4	11	21	81
Missing	7	6	3	3	0	7	6	26

- Valor del Gleason a través de cirugía en el tumor primario (tabla 21)

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	7,1	7,4	7,3	7,4	7,7	7,4	7,7	7,4
Desviación Estándar	1,0	0,8	0,8	0,7	1,2	1,2	0,9	0,9
IC95% bilat. (Media)	(6.5,7.7)	(7.1,7.7)	(6.8,7.8)	(6.9,7.9)	(4.8,10.5)	(6.4,8.4)	(7.2,8.1)	(7.2,7.6)
Mínimo	5,0	6,0	6,0	7,0	7,0	6,0	6,0	5,0
Primer Cuartil	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	6,5	7,0	7,0
Mediana	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,5	7,0
Tercer Cuartil	8,0	8,0	7,0	8,0	9,0	8,5	8,0	8,0
Máximo	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
N	14	27	14	10	3	8	20	69
Missing	6	15	10	4	1	10	7	38

- Otros procedimientos utilizados en la estadificación (tabla 22)

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 27	N= 69	N= 38	N= 22	N= 9	N= 26	N= 46	N=168
Missing	12 (.)	11 (.)	5 (.)	6 (.)	0 (.)	8 (.)	9 (.)	40 (.)
DRE	6 (40.0)	21 (36.2)	12 (36.4)	7 (43.8)	2 (22.2)	5 (27.8)	6 (16.2)	38 (29.7)
GO	4 (26.7)	19 (32.8)	11 (33.3)	5 (31.3)	3 (33.3)	7 (38.9)	10 (27.0)	40 (31.3)
RM	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	5 (13.5)	8 (6.3)
TC (Con contraste)	3 (20.0)	18 (31.0)	10 (30.3)	4 (25.0)	4 (44.4)	5 (27.8)	16 (43.2)	42 (32.8)

- **Realización de linfadenectomía asociada (tabla 23)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
FALSO	12 (60.0)	15 (35.7)	8 (33.3)	6 (42.9)	1 (25.0)	10 (55.6)	14 (51.9)	51 (47.7)
VERDADERO	4 (20.0)	16 (38.1)	9 (37.5)	5 (35.7)	2 (50.0)	2 (11.1)	7 (25.9)	29 (27.1)
NA	4 (20.0)	11 (26.2)	7 (29.2)	3 (21.4)	1 (25.0)	6 (33.3)	6 (22.2)	27 (25.2)

- **Uso de radioterapia adyuvante (tabla 24)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
No	14 (70.0)	26 (61.9)	16 (66.7)	6 (42.9)	4 (100.0)	10 (55.6)	16 (59.3)	66 (61.7)
Si	6 (30.0)	16 (38.1)	8 (33.3)	8 (57.1)	0 (0.0)	8 (44.4)	11 (40.7)	41 (38.3)

- **Tratamiento hormonal (tabla 25)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
No	13 (65.0)	28 (66.7)	18 (75.0)	7 (50.0)	3 (75.0)	8 (44.4)	16 (59.3)	65 (60.7)
Si	7 (35.0)	14 (33.3)	6 (25.0)	7 (50.0)	1 (25.0)	10 (55.6)	11 (40.7)	42 (39.3)

- **Tratamiento quimioterápico (tabla 26)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
No	20 (100.0)	42 (100.0)	24 (100.0)	14 (100.0)	4 (100.0)	17 (94.4)	26 (96.3)	105 (98.1)
Si	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.7)	2 (1.9)

En el análisis de la lesión primaria se constató además una tasa media de lesiones ganglionares detectadas de 1,5 (IC95% 1,2 – 1,7), constatando en la mayor proporción de los pacientes una única lesión ganglionar (51,7%).

- **Recuento del numero de lesiones (tabla 27)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Missing	13 (.)	11 (.)	7 (.)	4 (.)	0 (.)	11 (.)	14 (.)	49 (.)
0	0 (0.0)	4 (12.9)	3 (17.6)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	5 (8.6)
1	6 (85.7)	15 (48.4)	9 (52.9)	5 (50.0)	1 (25.0)	4 (57.1)	5 (38.5)	30 (51.7)
2	1 (14.3)	10 (32.3)	3 (17.6)	5 (50.0)	2 (50.0)	1 (14.3)	5 (38.5)	17 (29.3)
3	0 (0.0)	2 (6.5)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	4 (6.9)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (1.7)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (1.7)

- **Tasa del numero de lesiones (N) por paciente (Tabla 28)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	1.1	1.3	1.2	1.5	1.3	1.6	1.9	1.5
Desviación Estándar	0.4	0.8	0.9	0.5	1.0	1.6	1.0	0.9
IC95% bilat. (Media)	(0.8,1.5)	(1.0,1.6)	(0.8,1.7)	(1.1,1.9)	(-0.3,2.8)	(0.1,3.1)	(1.3,2.5)	(1.2,1.7)
Mínimo	1.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0	0.0
Primer Cuartil	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0	1.0
Mediana	1.0	1.0	1.0	1.5	1.5	1.0	2.0	1.0
Tercer Cuartil	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Máximo	2.0	3.0	3.0	2.0	2.0	5.0	4.0	5.0
N	7	31	17	10	4	7	13	58
Missing	13	11	7	4	0	11	14	49

Se clasificó según el esquema TNM de los pacientes en el momento de la inclusión. El subtipo más frecuente fue T3aN0M0 (13,6%).

- **Esquema TNM. Variable T (tabla 29)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Missing	3 (.)	3 (.)	2 (.)	1 (.)	0 (.)	3 (.)	0 (.)	9 (.)
T1b	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (2.0)
T1c	0 (0.0)	7 (17.9)	4 (18.2)	1 (7.7)	2 (50.0)	1 (6.7)	2 (7.4)	10 (10.2)
T2	0 (0.0)	3 (7.7)	1 (4.5)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.1)
T2a	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (3.7)	5 (5.1)
T2b	2 (11.8)	3 (7.7)	2 (9.1)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (11.1)	9 (9.2)
T2c	1 (5.9)	8 (20.5)	4 (18.2)	4 (30.8)	0 (0.0)	3 (20.0)	7 (25.9)	19 (19.4)
T3	1 (5.9)	2 (5.1)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (11.1)	7 (7.1)
T3a	5 (29.4)	7 (17.9)	4 (18.2)	3 (23.1)	0 (0.0)	3 (20.0)	5 (18.5)	20 (20.4)
T3b	3 (17.6)	8 (20.5)	4 (18.2)	2 (15.4)	2 (50.0)	1 (6.7)	4 (14.8)	16 (16.3)
T3c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (1.0)
TX	2 (11.8)	1 (2.6)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (7.4)	6 (6.1)

- **Esquema TNM. Variable N (Tabla 30)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Missing	4 (.)	3 (.)	2 (.)	1 (.)	0 (.)	3 (.)	0 (.)	10 (.)
N0	13 (81.3)	32 (82.1)	19 (86.4)	10 (76.9)	3 (75.0)	12 (80.0)	18 (66.7)	75 (77.3)
N1	2 (12.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	5 (5.2)
NX	1 (6.3)	6 (15.4)	3 (13.6)	3 (23.1)	0 (0.0)	3 (20.0)	7 (25.9)	17 (17.5)

- **Esquema TNM. Variable M (tabla 31)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Missing	4 (.)	3 (.)	2 (.)	1 (.)	0 (.)	3 (.)	0 (.)	10 (.)
M0	16 (100.0)	39 (100.0)	22 (100.0)	13 (100.0)	4 (100.0)	14 (93.3)	27 (100.0)	96 (99.0)
M1a	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (1.0)

- **Esquema de TNM por orden de frecuencia de datos (tabla 32)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
T3aNOMO	5 (29.4)	6 (15.4)	4 (18.2)	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (11.1)	17 (17.3)
T2cNOMO	1 (5.9)	8 (20.5)	4 (18.2)	4 (30.8)	0 (0.0)	1 (6.7)	6 (22.2)	16 (16.3)
T3bNOMO	3 (17.6)	6 (15.4)	3 (13.6)	2 (15.4)	1 (25.0)	1 (6.7)	3 (11.1)	13 (13.3)
Missing	3 (.)	3 (.)	2 (.)	1 (.)	0 (.)	3 (.)	0 (.)	9 (.)
T1cNOMO	0 (0.0)	5 (12.8)	3 (13.6)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	6 (6.1)
T2bNOMO	1 (5.9)	1 (2.6)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (7.4)	5 (5.1)
T3NOMO	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (7.4)	5 (5.1)
T1cNXMO	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (4.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	4 (4.1)
T2aNOMO	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (3.7)	4 (4.1)
T2NOMO	0 (0.0)	3 (7.7)	1 (4.5)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.1)
T2bNXMO	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (4.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	3 (3.1)
T2cNXMO	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (3.7)	3 (3.1)
T3aNXMO	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	3 (3.1)
T1bNOMO	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (2.0)
T3bN1MO	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (2.0)
TXNOMO	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (2.0)
TXNXMO	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (2.0)
T2aNXMO	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (1.0)
T2bN1MO	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
T3	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
T3N1MO	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (1.0)

Todos los pacientes, por definición del protocolo, fueron seguidos mediante niveles de PSA, siendo el valor inicial de estadiaje el reseñado en la tabla 16. Diferentes valores fueron tomados hasta la inclusión en el estudio. El valor promedio durante su etapa de diagnóstico fue de 20,9 (IC95% 8,7 – 33,1). En diferentes momentos del seguimiento se midieron diferentes valores y se calculó el tiempo de duplicación del PSA, que se constató de una media de 8,2 meses (IC95% 5,5 – 10,9) y la velocidad de PSA, que en los pacientes de nuestro estudio estuvo en 0,3 ng/ml/año.

- **Valor del PSA previo a la recidiva bioquímica (ng/ml) (PSA-45 días) (Tabla 33)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	3.3	2.3	2.4	2.0	2.9	2.7	2.2	2.5
Desviación Estándar	4.4	1.5	1.6	1.3	1.3	1.6	2.5	2.5
IC95% bilat. (Media)	(1.2,5.3)	(1.8,2.8)	(1.7,3.1)	(1.1,2.8)	(0.8,4.9)	(1.9,3.5)	(1.2,3.2)	(2.0,3.0)
Mínimo	0.5	0.5	0.6	0.5	1.2	0.1	0.0	0.0
Primer Cuartil	1.1	1.1	1.1	1.1	1.9	1.7	0.8	1.1
Mediana	1.9	2.0	2.0	1.8	3.2	2.6	1.3	1.9
Tercer Cuartil	3.5	3.6	3.6	2.4	3.8	3.8	2.5	3.5
Máximo	19.4	7.3	7.3	4.9	3.9	5.8	11.4	19.4
N	20	40	24	12	4	17	27	104
Missing	0	2	0	2	0	1	0	3

- **Valor del PSA previo a la recidiva bioquímica (ng/ml) (PSA-15 días) (tabla 34)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	4.4	3.4	3.3	2.7	6.4	3.9	3.4	3.7
Desviación Estándar	5.4	2.7	2.3	1.4	5.9	2.2	4.4	3.7
IC95% bilat. (Media)	(1.8,6.9)	(2.6,4.2)	(2.4,4.3)	(1.8,3.5)	(-3.0,15.7)	(2.8,5.0)	(1.6,5.1)	(2.9,4.4)
Mínimo	1.1	0.9	0.9	0.9	2.2	0.6	0.6	0.6
Primer Cuartil	1.9	1.6	1.5	1.6	2.8	2.4	1.3	1.6
Mediana	2.7	2.6	2.7	2.3	4.1	3.6	1.8	2.6
Tercer Cuartil	4.5	4.3	4.1	3.5	9.9	5.8	3.5	4.3
Máximo	25.4	15.0	9.4	5.9	15.0	7.5	20.8	25.4
N	20	42	24	14	4	18	26	106
Missing	0	0	0	0	0	0	1	1

- **Valor NADIR del PSA alcanzado desde tratamiento primario radical y la realización de las pruebas de imagen (ng/ml) (tabla 35)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	0.5	0.3	0.4	0.1	0.8	0.1	0.3	0.3
Desviación Estándar	0.9	0.6	0.6	0.1	1.4	0.1	0.6	0.6
IC95% bilat. (Media)	(0.0,1.1)	(0.1,0.6)	(0.1,0.7)	(0.0,0.1)	(-2.6,4.2)	(0.0,0.2)	(0.1,0.6)	(0.2,0.5)
Mínimo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Primer Cuartil	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mediana	0.3	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
Tercer Cuartil	0.7	0.3	0.5	0.1	2.4	0.2	0.3	0.3
Máximo	3.3	2.7	2.7	0.2	2.4	0.3	2.0	3.3
N	13	37	22	12	3	15	27	92
Missing	7	5	2	2	1	3	0	15

- **Valores históricos de PSA (1º valor más reciente) ng/ml (tabla 36)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	3,4	2,8	3,0	2,3	2,8	3,4	2,4	2,9
Desviación Estándar	2,8	2,2	2,7	1,3	0,9	2,6	2,9	2,5
IC95% bilat. (Media)	(1,7,5,2)	(2,0,3,6)	(1,8,4,3)	(1,4,3,2)	(-5,3,10,9)	(1,4,5,4)	(1,1,3,8)	(2,3,3,4)
Mínimo	0,5	0,0	0,0	0,4	2,2	0,6	0,0	0,0
Primer Cuartil	1,6	1,5	1,3	1,6	2,2	1,2	0,8	1,2
Mediana	2,7	2,2	2,2	2,0	2,8	2,7	1,6	2,0
Tercer Cuartil	4,5	3,4	4,3	2,8	3,4	5,8	2,4	4,0
Máximo	10,5	9,4	9,4	5,1	3,4	7,0	12,6	12,6
N	12	33	20	11	2	9	20	74
Missing	8	9	4	3	2	9	7	33

- **Valores históricos de PSA (2º valor más reciente) ng/ml (tabla 37)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	2,5	1,9	2,3	1,3	2,1	2,4	2,0	2,1
Desviación Estándar	2,7	1,6	2,0	0,7	1,2	1,5	1,9	1,9
IC95% bilat. (Media)	(0,7,4,2)	(1,3,2,5)	(1,3,3,2)	(0,8,1,8)	(-9,0,13,2)	(1,3,3,6)	(1,1,2,9)	(1,7,2,5)
Mínimo	0,4	0,1	0,1	0,2	1,2	0,4	0,4	0,1
Primer Cuartil	0,8	1,0	0,9	0,6	1,2	1,7	0,8	0,8
Mediana	1,8	1,4	1,2	1,5	2,1	2,4	1,2	1,6
Tercer Cuartil	2,6	2,6	3,6	1,6	3,0	3,4	2,0	2,7
Máximo	10,5	7,3	7,3	2,6	3,0	5,0	6,7	10,5
N	12	33	20	11	2	9	18	72
Missing	8	9	4	3	2	9	9	35

- **Valores históricos de PSA (3º valor más reciente) ng/ml (tabla 38)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	2,0	0,9	0,9	0,9	2,6	1,4	1,7	1,4
Desviación Estándar	2,7	1,0	1,1	0,7	--	1,0	2,0	1,7
IC95% bilat. (Media)	(0,2,3,9)	(0,6,1,3)	(0,3,1,4)	(0,5,1,4)	--	(0,5,2,2)	(0,7,2,7)	(1,0,1,8)
Mínimo	0,3	0,0	0,0	0,2	2,6	0,4	0,3	0,0
Primer Cuartil	0,5	0,3	0,2	0,4	2,6	0,5	0,6	0,4
Mediana	1,0	0,6	0,4	0,7	2,6	1,1	1,2	0,9
Tercer Cuartil	2,0	1,3	0,9	1,3	2,6	2,0	1,4	1,7
Máximo	9,7	3,9	3,9	2,2	2,6	3,2	8,0	9,7
N	11	29	17	11	1	8	17	65
Missing	9	13	7	3	3	10	10	42

- **Valores históricos de PSA (4º valor más reciente) ng/ml (tabla 39)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	2.1	1.3	1.7	0.8	2.4	1.1	0.9	1.3
Desviación Estándar	3.8	1.5	1.9	0.7	--	0.8	1.0	1.8
IC95% bilat. (Media)	(-1.9,6.0)	(0.5,2.1)	(0.0,3.3)	(0.2,1.4)	--	(0.1,2.1)	(0.2,1.6)	(0.7,1.9)
Mínimo	0.1	0.1	0.1	0.2	2.4	0.3	0.1	0.1
Primer Cuartil	0.1	0.2	0.3	0.2	2.4	0.4	0.3	0.3
Mediana	0.7	0.8	0.9	0.7	2.4	1.0	0.5	0.7
Tercer Cuartil	1.2	1.8	2.7	1.4	2.4	1.8	1.3	1.5
Máximo	9.7	5.4	5.4	2.0	2.4	2.0	3.4	9.7
N	6	16	8	7	1	5	10	37
Missing	14	26	16	7	3	13	17	70

- **Tiempo de duplicación del PSA (meses) (tabla 40)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	10.7	6.8	7.7	5.8	5.0	8.0	9.7	8.2
Desviación Estándar	12.7	5.4	6.4	3.8	3.7	4.9	14.7	9.0
IC95% bilat. (Media)	(-1.0,22.5)	(4.5,9.1)	(4.0,11.4)	(2.7,9.0)	(-28.0,38.0)	(1.9,14.1)	(-1.6,21.0)	(5.5,10.9)
Mínimo	2.6	1.3	1.3	1.7	2.4	2.2	2.5	1.3
Primer Cuartil	2.7	2.8	3.1	2.7	2.4	4.3	4.6	3.1
Mediana	6.9	6.0	6.0	5.3	5.0	9.0	5.4	5.7
Tercer Cuartil	10.9	8.1	8.6	8.6	7.6	9.9	6.0	9.0
Máximo	38.5	21.1	21.1	12.0	7.6	14.7	48.8	48.8
N	7	24	14	8	2	5	9	45
Missing	13	18	10	6	2	13	18	62

- **Velocidad del PSA (ng/ml/año) (Tabla 41)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Media	0.1	0.1	0.1	0.0	--	0.1	0.9	0.3
Desviación Estándar	--	0.1	--	--	--	--	0.3	0.4
IC95% bilat. (Media)	--	(-0.6,0.7)	--	--	--	--	(-2.2,3.9)	(-0.1,0.8)
Mínimo	0.1	0.0	0.1	0.0	--	0.1	0.6	0.0
Primer Cuartil	0.1	0.0	0.1	0.0	--	0.1	0.6	0.1
Mediana	0.1	0.1	0.1	0.0	--	0.1	0.9	0.1
Tercer Cuartil	0.1	0.1	0.1	0.0	--	0.1	1.1	0.6
Máximo	0.1	0.1	0.1	0.0	--	0.1	1.1	1.1
N	1	2	1	1	0	1	2	6
Missing	19	40	23	13	4	17	25	101

5.2. DEFINICION DE POBLACIONES. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO.

Se elaboró un protocolo de manejo (ver *pag. 17*) para la evaluación de los resultados de la prueba y el seguimiento posterior. En la visita de inclusión (V0) los pacientes, con el diagnóstico de recidiva bioquímica de su cáncer de próstata según los criterios del protocolo internacionalmente aceptados, rellenaban la correspondiente historia clínica de ingreso y en el plazo de 15 días se les realizaba el PET-TC con 18FCH, registrándose cualquier evento adverso, confirmando los resultados positivos con histología siempre que fuera posible. La dosis administrada de 18F-FCH fue 4 MBq/kg por vía intravenosa. En las exploraciones PET-TC se realizaron los siguientes procedimientos en diferentes periodos de tiempo tras la inyección del radiotrazador y en diferentes zonas corporales.

En la pelvis:

- Entre los minutos 1 y 8: captación dinámica de imágenes.
- Minuto 15: captación estática de imagen.
- Minuto 60: captación estática de imagen.

Cuerpo completo (del vértice del cráneo al tercio proximal del muslo):

- Minuto 30: captación estática de imagen.

Dentro de las pautas del protocolo se incluía la realización de un TC con Contraste iv/oral a todos los pacientes en un plazo +/-15 días a la realización del PET, así como RM y GO en aquellos casos en que fuera necesario. Los resultados de dichas pruebas se contrastaran con los hallazgos de la exploración PET.

5.2.1. Definición de las poblaciones de estudio

Se definió como Grupo de Análisis de Seguridad al total de los pacientes reclutados en los que se realizó la prueba de imagen con el radiotrazador a estudio. Como se ha reflejado previamente, de los 114 pacientes que inicialmente se reclutaron, 7 de ellos no llegaron a hacerse la prueba (por negación a realizarse la prueba en dos casos, imposibilidad médica en otros dos casos y por no cumplir los requisitos de inclusión en otros 3 casos), quedando la población final en 107 individuos.

- **Grupo de Análisis de Seguridad (Tabla 42)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=114
Si	20 (100.0)	42 (100.0)	24 (100.0)	14 (100.0)	4 (100.0)	18 (100.0)	27 (100.0)	107 (93.9)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (6.1)

Nota: El recuento de pacientes que no llegan a realizar la PET basal (n=7) se incluye en la categoría <No> del Total.

Del total de sujetos, una vez realizado el análisis de las pruebas realizadas y su evolución basada en el protocolo de manejo, se catalogaron 27 de ellos como “*datos no analizables*” al no ser posible su evaluación (resultado de PET negativo pero tratamiento pautado por especialista) y en 18 de los pacientes no se pudo realizar el seguimiento, clasificando dichos pacientes como “*datos perdidos*”. Por lo tanto, el grupo de Análisis Principal estuvo compuesto por una muestra de 63 pacientes (ver tabla 41).

- Grupo de Análisis Principal (tabla 43)

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=114
Si	20 (100.0)	42 (100.0)	24 (100.0)	14 (100.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	62 (54.4)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (100.0)	27 (100.0)	52 (45.6)

Nota: El recuento de pacientes que no llegan a realizar la PET basal (n=7) se incluye en la categoría <No> del Total.

- Motivos de abandono (por paciente) (tabla 44)

	No D	D	DN	DM	DNM	Datos Perdidos	No clasificable	Total
	N=20	N=42	N=24	N=14	N=4	N=18	N=27	N=114
Retirada de Consentimiento	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,1)	6 (5,3)
Pérdida en el seguimiento	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (33,3)	15 (55,6)	21(18,4)
No ajuste a los Criterios de Inclusión	5 (15,0)	7 (16,7)	2 (8,3)	3 (21,4)	2 (50)	7 (38,9)	7 (25,9)	25 (21,9)
Acorde a Normas del estudio	17(85,0)	35 (83,3)	22 (91,7)	11 (78,6)	2 (50)	5 (27,8)	2 (7,4)	59 (51,8)

Fallo en el scceening	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,6)
--------------------------	---------	------------	------------	------------	------------	---------	---------	---------

Además, se definió una población excluyendo 9 violaciones mayores del protocolo que establecen un grupo de análisis por protocolo con N=53 pacientes. Quedaron excluidos de este grupo 2 pacientes con resultado negativo en el PET y 7 con PET positivo. Todas las variables del estudio, tanto para el objetivo principal como para los objetivos secundarios, se medirán en ambos grupos de análisis.

- **Grupo de Análisis por Protocolo (tabla 45)**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=114
Si	18 (90,0)	35 (83,3)	21 (87,5)	11 (78,6)	3 (75,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	53 (46,5)
No	2 (10,0)	7 (16,7)	3 (12,5)	3 (21,4)	1 (25,0)	18 (100,0)	27 (100,0)	61 (53,5)

Nota: El recuento de pacientes que no llegan a realizar la PET basal (n=7) se incluye en la categoría <No> del Total.

5.2.2. Datos generales por visita

En todos los sujetos se realizó PET con [18F]-Fluorocolina (18FCH). La primera visita (V0), debía tomar constancia del valor de PSA, la historia clínica, las pruebas de imagen realizadas hasta ese momento y la estadificación inicial de cada paciente. Se realiza el PET y se toma nota de posibles Eventos Adversos. Aquellos pacientes en los que se ha confirmado histológicamente por biopsia de las lesiones registradas con el PET/TC, ésta deberá analizarse en los 15 días posteriores al PET y esa será la visita final en esos sujetos. Esta visita fue completada satisfactoriamente por 62 pacientes en el grupo de análisis principal y por 53 pacientes del grupo de análisis por protocolo.

La visita a los dos meses (V60 +0-15) se establece para aquellos pacientes que:

- Presentan prueba PET negativa y se establece seguimiento clínico con PET, TC y PSA.
- Pacientes con PET positivo con lesiones analizadas negativas pero que presentan otras lesiones no analizadas con biopsia.
- Pacientes con lesiones positivas en el PET en los que no se puede realizar prueba histológica, se realizará seguimiento clínico con repetición al menos de PET, TC y PSA a los dos meses de inicio de Terapia androgénica Supresora/cirugía, a los dos

meses del fin de tratamiento radioterápico o a las 3 semanas tras el tercer ciclo de quimioterapia.

Esta visita será la visita final como verdadero positivo o negativo en los pacientes que se confirme la naturaleza de las lesiones. Dicha visita fue realizada satisfactoriamente por 43 pacientes en el grupo de análisis principal y por 36 pacientes el grupo de análisis por protocolo.

La visita a los 4 meses (V120 + 0-15) se reserva para aquellos pacientes en los tras la visita 60 no se ha producido reducción satisfactoria de las lesiones y se repite nuevamente PSA e imagen (al menos PET y TC con contraste IV y oral). Esta visita fue completada por los 3 mismos pacientes tanto en el grupo de análisis principal como en el grupo de análisis por protocolo.

- **Valor de PSA ng/ml . Tabla 46**

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	3,7 (2,7 – 4,6)	V0	3,5 (2,5 – 4,6)
V60	2,4 (1,5 – 3,2)	V60	2,7 (1,7 – 3,6)
V120	0,7 (-1,7 – 3,1)	V120	0,7 (-1,7 – 3,1)

5.2.2.1. Estudio PET con [18F]-Fluorocolina.

La prueba pivotal de este estudio es la realización y análisis de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) utilizando el radiotrazador a estudio en el grupo de pacientes reclutados bajo la indicación de Recidiva Bioquímica de Cáncer de Mama. Junto al PET, se indicó la realización y análisis, en un plazo no superior a 15 días, de un TC con contraste intravenoso y oral.

Se utilizaron dos concentraciones diferentes del radiofármaco, 260 MBq/ml y 520 MBq/ml siempre a razón de 4 MBq/Kg de peso. Se necesitó sondaje vesical para el análisis de la región pélvica en 49% de los pacientes en la V0, 25% de los pacientes en la V60 y en ninguno de los tres pacientes en V120.

- **Realización de PET con 18FCH más análisis de resultados de TC con contraste.**
Tabla 47

Grupo de análisis principal

VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	FALSO VERDADERO	1 (5.0) 19 (95.0)	4 (9.5) 38 (90.5)	3 (12.5) 21 (87.5)	0 (0.0) 14 (100.0)	1 (25.0) 3 (75.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	5 (8.1) 57 (91.9)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	FALSO VERDADERO	1 (5.9) 16 (94.1)	1 (3.8) 25 (96.2)	0 (0.0) 10 (100.0)	0 (0.0) 12 (100.0)	1 (25.0) 3 (75.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	2 (4.7) 41 (95.3)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	VERDADERO	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Grupo de análisis por protocolo								
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	FALSO VERDADERO	0 (0.0) 18 (100.0)	4 (11.4) 31 (88.6)	3 (14.3) 18 (85.7)	0 (0.0) 11 (100.0)	1 (33.3) 2 (66.7)	0 (0.0) 0 (0.0)	4 (7.5) 49 (92.5)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	FALSO VERDADERO	0 (0.0) 15 (100.0)	1 (4.8) 20 (95.2)	0 (0.0) 9 (100.0)	0 (0.0) 9 (100.0)	1 (33.3) 2 (66.7)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (2.8) 35 (97.2)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	VERDADERO	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)

- **Peso (kg)de los pacientes utilizado para el cálculo de la dosis. Tabla 48**

	Grupo de Análisis Principal	Grupo de Análisis por Protocolo
V0	84,7 (IC95% 81,4 – 88,1)	83,3 (IC95% 80,0 – 86,6)
V60	83,8 (IC95% 79,9 – 87,6)	82,0 (IC95% 78,2 – 85,8)
V120	88,0 (IC95% 59,8 – 116,2)	88,0 (IC95% 59,8 – 116,2)

- **Concentración inicial de [18F]- Fluorocolina. Tabla 49**

Grupo de análisis principal									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62	
	260MBq/ml 520MBq/ml	10 (50.0) 10 (50.0)	19 (45.2) 23 (54.8)	11 (45.8) 13 (54.2)	6 (42.9) 8 (57.1)	2 (50.0) 2 (50.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	29 (46.8) 33 (53.2)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43	
	260MBq/ml 520MBq/ml Desconocido	6 (35.3) 10 (58.8) 1 (5.9)	12 (46.2) 13 (50.0) 1 (3.8)	4 (40.0) 5 (50.0) 1 (10.0)	6 (50.0) 6 (50.0) 0 (0.0)	2 (50.0) 2 (50.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	18 (41.9) 23 (53.5) 2 (4.7)
V12 0	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
	260MBq/ml 520MBq/ml	0 (0.0) 1 (100.0)	1 (50.0) 1 (50.0)	0 (0.0) 1 (100.0)	1 (100.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (33.3) 2 (66.7)
Grupo de análisis por protocolo									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53	
	260MBq/ml 520MBq/ml	9 (50.0) 9 (50.0)	15 (42.9) 20 (57.1)	8 (38.1) 13 (61.9)	6 (54.5) 5 (45.5)	1 (33.3) 2 (66.7)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	24 (45.3) 29 (54.7)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36	
	260MBq/ml 520MBq/ml Desconocido	5 (33.3) 9 (60.0) 1 (6.7)	10 (47.6) 10 (47.6) 1 (4.8)	4 (44.4) 4 (44.4) 1 (11.1)	5 (55.6) 4 (44.4) 0 (0.0)	1 (33.3) 2 (66.7) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	15 (41.7) 19 (52.8) 2 (5.6)
V12 0	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
	260MBq/ml 520MBq/ml	0 (0.0) 1 (100.0)	1 (50.0) 1 (50.0)	0 (0.0) 1 (100.0)	1 (100.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (33.3) 2 (66.7)

- **Dosificación de radiofármaco (MBq) Tabla 50**

	Grupo de Análisis Principal	Grupo de Análisis por Protocolo
V0	363,0 (IC95% 346,8 – 379,2)	365,3 (IC95% 346,6 – 384,1)
V60	374,0 (IC95% 352,5 – 396,8)	376,4 (IC95% 351,0 – 401,8)
V120	353,0 (IC95% 258,3 – 447,7)	353,0 (IC95% 258,3 – 447,7)

- **Resultados por paciente de la PET/TC con 18-FCH. Objetivo principal del estudio.**

o **Grupo de Análisis Principal (tabla 51)**

	V0			V60			V120		
	negativo	positivo		negativo	positivo		negativo	positivo	
No D	N= 20	14 (70)	6 (30)	N= 17	14 (82,4)	3 (17,6)	N= 1	0	1 (100)
D	N= 42	7 (16,7)	35 (83,3)	N= 26	10 (38,5)	16 (61,5)	N= 2	1 (50)	1 (50)
DN	N= 24	5 (20,8)	19 (79,2)	N= 10	3 (30)	7 (70)	N= 1	1 (100)	0 (0)
DM	N= 14	2 (14,3)	12 (85,7)	N= 12	4 (33,3)	8 (66,7)	N= 1	0	1 (100)
DMN	N= 4	0	4 (100)	N= 4	3 (75)	1 (25)	N= 0	0	0
Datos Perdidos	N= 0	0	0	N= 0	0	0	N= 0	0	0
No Clasificable	N= 0	0	0	N= 0	0	0	N= 0	0	0
TOTAL	N= 62	21 (33,9)	41 (66,1)	N= 43	24 (55,8)	19 (44,2)	N= 3	1 (33,3)	3 (66,7)

o **Grupo de Análisis por protocolo (Tabla 52)**

V0	V60	V120
----	-----	------

	negativo positivo			negativo positivo			negativo positivo		
No D	N= 13 18	5 (27,8)	(72,2)	N= 13 15	2 (13,3)	(86,7)	N= 0 1	1 (100)	
D	N= 29 35	6 (17,1)	(82,9)	N= 13 21	8 (38,1)	(61,9)	N= 1 (50) 2	1 (50)	
DN	N= 4 (19) 21	17 (81)		N= 3 (33,3) 9	6 (66,7)		N= 1 (100) 1	0 (0)	
DM	N= 2 (18,2) 11	9 (81,8)		N= 2 (22,2) 9	7 (77,8)		N= 0 1	1 (100)	
DMN	N= 0 3	3 (100)		N= 3 (100) 3	0		N= 0 0	0	
Datos Perdidos	N= 0 0	0		N= 0 0	0		N= 0 0	0	
No Clasificable	N= 0 0	0		N= 0 0	0		N= 0 0	0	
TOTAL	N= 19 53	33 (64,2)	(35,8)	N= 21 36	15 (41,7)	(58,3)	N= 1 3	3 (66,7)	(33,3)

Análisis de los datos de sensibilidad y especificidad del PET con 18FCH, resultados por paciente. Objetivo primario del estudio.

El objetivo primario del estudio era evaluar el rendimiento diagnóstico, en términos de probabilidades de clasificación (sensibilidad y especificidad) de la PET-TC con 18F-FCH en la demostración de la recidiva clínica del cáncer de próstata en pacientes con recidiva bioquímica que han sido sometidos a tratamiento primario radical, empleando como patrón de referencia la histología de las lesiones o, el seguimiento clínico en aquellos casos en que no fuera posible.

El análisis estadístico reveló que los valores de sensibilidad y especificidad a nivel de paciente de la PET son, respectivamente 83.3% y 70.0%, con una región de confianza rectangular definida por los límites 70.4% para la sensibilidad y 47.0%.

Tabla 53: valores de Sensibilidad y Especificidad para prueba PET.

GRUPO DE ANALISIS PRINCIPAL	GRUPO DE ANALISIS POR PROTOCOLO
Especificidad de la prueba PET a nivel de paciente (intervalo de confianza unilateral al 97,5%)	

Binomial Proportion for ResltPET = Negativo		Binomial Proportion for ResltPET = Negativo	
Proportion	0.7000	Proportion	0.7222
ASE	0.1025	ASE	0.1056
97.5% Lower Conf Limit	0.4703	97.5% Lower Conf Limit	0.4856
97.5% Upper Conf Limit	0.9297	97.5% Upper Conf Limit	0.9589
Sensibilidad de la prueba PET a nivel de paciente (intervalo de confianza unilateral al 97,5%)			
Tabla 65			
Binomial Proportion for ResltPET = Positivo		Binomial Proportion for ResltPET = Positivo	
Proportion	0.8333	Proportion	0.8286
ASE	0.0575	ASE	0.0637
97.5% Lower Conf Limit	0.7044	97.5% Lower Conf Limit	0.6858
97.5% Upper Conf Limit	0.9622	97.5% Upper Conf Limit	0.9714

- **Resultados de prueba PET por paciente. Tabla 54**

Grupo de análisis principal									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62	
	Negativo	14 (70.0)	7 (16.7)	5 (20.8)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (33.9)
	Positivo	6 (30.0)	35 (83.3)	19 (79.2)	12 (85.7)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (66.1)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43	
	Negativo	14 (82.4)	10 (38.5)	3 (30.0)	4 (33.3)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (55.8)
	Positivo	3 (17.6)	16 (61.5)	7 (70.0)	8 (66.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (44.2)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
	Negativo	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	Positivo	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
Grupo de análisis por protocolo									

VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	Negativo	13 (72.2)	6 (17.1)	4 (19.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (35.8)
V60	Positivo	5 (27.8)	29 (82.9)	17 (81.0)	9 (81.8)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (64.2)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	Negativo	13 (86.7)	8 (38.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (58.3)
V120	Positivo	2 (13.3)	13 (61.9)	6 (66.7)	7 (77.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (41.7)
V120		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	Negativo	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
0	Positivo	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)

Los resultados de las pruebas PET realizadas en la VO fueron comparados con los resultados en la V60 y en la V120. Dichas pruebas fueron realizadas como parte del seguimiento de los pacientes que presentaron prueba PET negativa y se establecía seguimiento clínico con PET, TC y PSA, pacientes con PET positivo con lesiones analizadas negativas pero que presentan otras lesiones no analizadas con biopsia y pacientes con lesiones positivas en el PET en los que no se puede realizar prueba histológica, donde se realizó seguimiento clínico con repetición al menos de PET, TC y PSA a los dos meses de inicio de Terapia androgénica Supresora/cirugía, a los dos meses del fin de tratamiento radioterápico o a las 3 semanas tras el tercer ciclo de quimioterapia.

- **Comparación PET con 18FCH V0 Vs V60. Tabla 55**

Grupo de análisis principal									
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	Missing	3 (.)	16 (.)	14 (.)	2 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (.)
V60	PET 0 - y PET 60 -	14 (82.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (32.6)
	PET 0 - y PET 60 +	0 (0.0)	7 (26.9)	5 (50.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (16.3)
	PET 0 + y PET 60 -	0 (0.0)	10 (38.5)	3 (30.0)	4 (33.3)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (23.3)
V60	PET 0 + y PET 60 +	3 (17.6)	9 (34.6)	2 (20.0)	6 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (27.9)

V12 0	<table><tr><td>no D</td><td>D</td><td>DN</td><td>DM</td><td>DNM</td><td>Datos perdidos</td><td>No clasificable</td><td>Total</td></tr><tr><td>N= 20</td><td>N= 42</td><td>N= 24</td><td>N= 14</td><td>N= 4</td><td>N= 0</td><td>N= 0</td><td>N= 62</td></tr><tr><td>Missing</td><td>20 (.)</td><td>42 (.)</td><td>24 (.)</td><td>14 (.)</td><td>4 (.)</td><td>0 (0.0)</td><td>0 (0.0)</td><td>62 (.)</td></tr></table>								no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62	Missing	20 (.)	42 (.)	24 (.)	14 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	62 (.)																																				
	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total																																																													
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62																																																													
Missing	20 (.)	42 (.)	24 (.)	14 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	62 (.)																																																													
Grupo de análisis por protocolo																																																																					
V60	<table><tr><td>no D</td><td>D</td><td>DN</td><td>DM</td><td>DNM</td><td>Datos perdidos</td><td>No clasificable</td><td>Total</td></tr><tr><td>N= 18</td><td>N= 35</td><td>N= 21</td><td>N= 11</td><td>N= 3</td><td>N= 0</td><td>N= 0</td><td>N= 53</td></tr><tr><td>Missing</td><td>3 (.)</td><td>14 (.)</td><td>12 (.)</td><td>2 (.)</td><td>0 (.)</td><td>0 (0.0)</td><td>0 (0.0)</td><td>17 (.)</td></tr><tr><td>PET 0 - y PET 60 -</td><td>13 (86.7)</td><td>0 (0.0)</td><td>0 (0.0)</td><td>0 (0.0)</td><td>0 (0.0)</td><td>0 (0.0)</td><td>0 (0.0)</td><td>13 (36.1)</td></tr><tr><td>PET 0 - y PET 60 +</td><td>0 (0.0)</td><td>6 (28.6)</td><td>4 (44.4)</td><td>2 (22.2)</td><td>0 (0.0)</td><td>0 (0.0)</td><td>0 (0.0)</td><td>6 (16.7)</td></tr><tr><td>PET 0 + y PET 60 -</td><td>0 (0.0)</td><td>8 (38.1)</td><td>3 (33.3)</td><td>2 (22.2)</td><td>3 (100.0)</td><td>0 (0.0)</td><td>0 (0.0)</td><td>8 (22.2)</td></tr><tr><td>PET 0 + y PET 60 +</td><td>2 (13.3)</td><td>7 (33.3)</td><td>2 (22.2)</td><td>5 (55.6)</td><td>0 (0.0)</td><td>0 (0.0)</td><td>0 (0.0)</td><td>9 (25.0)</td></tr></table>								no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53	Missing	3 (.)	14 (.)	12 (.)	2 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (.)	PET 0 - y PET 60 -	13 (86.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (36.1)	PET 0 - y PET 60 +	0 (0.0)	6 (28.6)	4 (44.4)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.7)	PET 0 + y PET 60 -	0 (0.0)	8 (38.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (22.2)	PET 0 + y PET 60 +	2 (13.3)	7 (33.3)	2 (22.2)	5 (55.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (25.0)
	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total																																																													
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53																																																													
	Missing	3 (.)	14 (.)	12 (.)	2 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (.)																																																												
	PET 0 - y PET 60 -	13 (86.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (36.1)																																																												
	PET 0 - y PET 60 +	0 (0.0)	6 (28.6)	4 (44.4)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.7)																																																												
PET 0 + y PET 60 -	0 (0.0)	8 (38.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (22.2)																																																													
PET 0 + y PET 60 +	2 (13.3)	7 (33.3)	2 (22.2)	5 (55.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (25.0)																																																													
V12 0	<table><tr><td>no D</td><td>D</td><td>DN</td><td>DM</td><td>DNM</td><td>Datos perdidos</td><td>No clasificable</td><td>Total</td></tr><tr><td>N= 18</td><td>N= 35</td><td>N= 21</td><td>N= 11</td><td>N= 3</td><td>N= 0</td><td>N= 0</td><td>N= 53</td></tr><tr><td>Missing</td><td>18 (.)</td><td>35 (.)</td><td>21 (.)</td><td>11 (.)</td><td>3 (.)</td><td>0 (0.0)</td><td>0 (0.0)</td><td>53 (.)</td></tr></table>								no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53	Missing	18 (.)	35 (.)	21 (.)	11 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	53 (.)																																				
	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total																																																													
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53																																																													
Missing	18 (.)	35 (.)	21 (.)	11 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	53 (.)																																																													

- **Tamaño (mm) de las lesiones recogidas en la prueba PET con 18FCH (tabla 56)**

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	16,2 (8,9 – 23,6)	V0	13,2 (10,3 – 16,1)
V60	9,4 (7,0 – 11,8)	V60	9,6 (6,9 – 12,3)
V120	10	V120	10

Resultados de PET con 18FCH por regiones. Lesiones N (recidiva clínica loco-regional).

Se estudió, como parte del análisis de los objetivos principal y secundario 1, la cantidad de lesiones ganglionares detectadas por la prueba PET con FCH para analizar la capacidad de dicha prueba para la detección. Hasta un 46,8% de los pacientes del grupo de análisis principal (47,2% del grupo de análisis por protocolo) demostraron tener recidiva loco-regional en la PET en la primera visita (V0). Este número se redujo a 23,3% (19,4%) en la visita de los dos meses (V60) y a 33% en la visita de 120 días (V120).

- **Número de lesiones N por paciente. Tabla 57.**

Grupo de análisis principal									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62	
	0	14 (70.0)	19 (45.2)	5 (20.8)	14 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (53.2)
V60	1	5 (25.0)	14 (33.3)	12 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (30.6)
	2	1 (5.0)	4 (9.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.1)
	3	0 (0.0)	3 (7.1)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)
	4	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
	6	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43	
	0	15 (88.2)	18 (69.2)	3 (30.0)	12 (100.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (76.7)
V120	1	2 (11.8)	4 (15.4)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (14.0)
	2	0 (0.0)	4 (15.4)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.3)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
	0	0 (0.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
V60	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Grupo de análisis por protocolo									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53	
	0	13 (72.2)	15 (42.9)	4 (19.0)	11 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (52.8)
V60	1	4 (22.2)	13 (37.1)	11 (52.4)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (32.1)
	2	1 (5.6)	3 (8.6)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.5)
	3	0 (0.0)	3 (8.6)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)
	6	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36	
	0	14 (93.3)	15 (71.4)	3 (33.3)	9 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (80.6)
V120	1	1 (6.7)	3 (14.3)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.1)
	2	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
	0	0 (0.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
V60	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

- Tasa del numero de lesiones por paciente. Tabla 58

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	0,8 (0,5 – 1,1)	V0	0,8 (0,4 – 1,1)
V60	0,3 (0,1 – 0,5)	V60	0,3 (0,1 – 0,5)
V120	0,3	V120	0,3

- Localización de las lesiones registradas.

o Visita O. Tabla 59

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 7	N= 41	N= 33	N= 0	N= 8	N= 0	N= 0	N= 48
Adenopatía inmediatamente inferior a la bifurcación iliaca común izquierda	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Delante de la arteria iliaca común derecha	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Epigástrica izquierda	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Iliaca externa derecha	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Iliaco externa derecha	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Lecho prostático	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Lóbulo izquierdo	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Pararrectal derecha	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Próstata	0 (0.0)	3 (7.3)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)
Región inferior lóbulo próstata derecha	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Región inferior lóbulo próstata mitad inferior izquierda	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
adenopatía cadena iliaca ext izq	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
adenopatía iliaca común izq	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
adenopatía iliaca externa derecha	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
adenopatía iliaca externa izquierda	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
adenopatía obturatriz dcha	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
adenopatías iliaca ext izq	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
adenopatías presacras	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
adenopatías retrocava en bifurcación	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
adenopatía obturatriz derecha	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)

apex prostático y zona media de lobulo derecho con extensión a lobulo izq	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
arteria iliaca comun izquierda	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
cadena iliaca externa izq	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
cadena iliaca interna izq	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
denopantias iliaca ext izq	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
dependientes de la cadena iliaca interna izquierda	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
ganglio obturador derecho	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
ganglios iliacos primitivos	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
ganglios inguinales	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
ganglios retrocrales	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
ganglios retroperitoneales	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
iliaca comun izq	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
iliaca comun izquierda	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
iliaca interna izquierda	1 (14.3)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
lecho de prostatectomia	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
lobulo prostatico derecho	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
lobulo prostatico izq	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
obturatriz derecha	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
próstata	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
vesicula seminal derecha	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
vesicula seminal izq	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)

- Visita 60. Tabla 60

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 2	N= 12	N= 10	N= 0	N= 2	N= 0	N= 0	N= 14
glandula seminal derecha	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Iliaca externa derecha	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Lecho prostatectomia	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Lecho prostático	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Union vesicoureteral	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
adenopatia cadena iliaca comun izq	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
adenopatia iliaca comun izq	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
cadena iliaca externa	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
cadena iliaca inferior	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
ganglio retrocrales	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
ganglio retroperitoneal	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
iliaca derecha proximal	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
iliaca externa izquierda	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
iliaca externa proximal	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)

- Tamaño de las lesiones (mm). Tabla 61

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	15,0 (7,8 – 22,2)	V0	11,5 (8,9 – 14,1)
V60	8,3 (6,9 – 9,7)	V60	7,9 (6,7 – 9,1)
V120	10	V120	10

- SUVmax de cada lesión (KBq/ml). Tabla 62

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	5,7 (4,8 – 6,6)	V0	5,1 (4,4 – 5,8)
V60	3,7 (2,9 – 4,5)	V60	3,4 (2,3 – 4,5)
V120	3,9	V120	3,9

Resultados de PET con 18FCH por regiones. Lesiones M (recidiva clínica a distancia).

Se estudió, como parte del análisis de los objetivos principal y secundario 1, la cantidad de lesiones a distancia detectadas por la prueba PET con FCH para analizar la capacidad de dicha prueba para la detección. Hasta un 29% de los pacientes del grupo de análisis principal (14,5% del grupo de análisis por protocolo) demostraron tener recidiva a distancia en la PET en la primera visita (V0). Este número cambió a 23,3% (22,2%) en la visita de los dos meses (V60) y a 33% en la visita de 120 días (V120).

- Número de lesiones M por paciente. Tabla 63.

Grupo de análisis principal								
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
0	18 (90.0)	26 (61.9)	24 (100.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (71.0)
1	2 (10.0)	7 (16.7)	0 (0.0)	6 (42.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (14.5)
2	0 (0.0)	6 (14.3)	0 (0.0)	4 (28.6)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (9.7)
3	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
6	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)

V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	0 15 (88.2)	18 (69.2)	10 (100.0)	4 (33.3)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (76.7)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	0 1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	0 17 (94.4)	23 (65.7)	21 (100.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (75.6)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	0 14 (93.3)	14 (66.7)	9 (100.0)	2 (22.2)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (77.8)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	0 1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)

- Tasa del numero de lesiones por paciente. Tabla 64

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	0,5 (0,3 – 0,8)	V0	0,4 (0,2 – 0,6)
V60	0,4 (0,2 – 0,7)	V60	0,4 (0,1 – 0,7)
V120	0,3	V120	0,3

- Localización de las lesiones registradas.

o Visita 0 (tabla 65).

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 2	N= 31	N= 0	N= 20	N= 11	N= 0	N= 0	N= 33
11 arco costal izq	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
2º arco costal izq	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
Adenoma hipofisiario	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
Cadena iliaca comun	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
derecha								
posteromedial a								
psaos								
D10	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
D11	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
L1	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)
Lesión blástica	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
articulación								
sacroiliaca								
izquierda								
Lesión blástica	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
mitad izquierda								
última vértebra sa								
Nodulo anastomosis	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
vesicouretral								
Pulmonares	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
bilaterales								
Rama pubiana derecha	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
Region presacra	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)
Retroperitoneal	0 (0.0)	3 (9.7)	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)
paraaórtica								
izquierda								
acetábulo izquierdo	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
adenopatía	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
paraaórtica derecha								
adenopatía	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
paraaórtica izq								
cuerpos vertebrales	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
cervicales								
cuerpos vertebrales	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
dorsales								
cuerpos vertebrales	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
lumbares								
escapula derecha	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
lateroaórtica	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
izquierda								
lesion hepatica	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
paraaórtica	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
izquierda L4								
pediculo derecho	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
deC7								
placas iliacas	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
placas iliacas	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
arcos costales								

o Visita 60. Tabla 66

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 4	N= 14	N= 0	N= 14	N= 0	N= 0	N= 0	N= 18
Adenopatía iliaca común proximal derecha	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
Adenopatía iliaca común proximal derecha inmediata externa derecha	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
Depósito focal óseo	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
Extremo anterior de 3ª costilla izquierda	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
Hemicuerpo posterior 2ª vértebra cervical izquierda	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
Pedículo derecho de C7	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
Región presacra	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)
acetábulo izq	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
adenopatía paraaórtica izq	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
adenopatías paraaórtica izq	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
arco costal izq 11	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
articulación sacroiliaca izquierda	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
hipofisis	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
hueso frontal	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
derecho unión parietal								
sacro izquierdo	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
última vértebra sacra	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)

O Visita 120. Tabla 67

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 0	N= 1	N= 0	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 1
Paraaórtica izquierda	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)

- Tamaño de las lesiones (mm). Tabla 68

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	11,3 (8,2 – 14,4)	V0	12,6 (6,5 – 18,6)
V60	9,0 (0 – 18,0)	V60	13,0 (-37,8 – 63,8)

- SUVmax de cada lesión (KBq/ml). Tabla 69

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
-----------------------------	--	---------------------------------	--

V0	6,0 (4,8 – 7,2)	V0	5,3 (4,1 – 6,5)
V60	3,4 (2,4 – 4,5)	V60	3,6 (2,6 – 4,6)

Resultados de PET con 18FCH por regiones. Lesiones NM (recidiva clínica loco-regional y a distancia).

Se estudió, como parte del análisis de los objetivos principal y secundario 1, la cantidad de pacientes que presentaron positividad en la prueba para recidiva clínica loco-regional y a distancia para analizar la capacidad de dicha prueba para la detección. Hasta un 9,7% de los pacientes del grupo de análisis principal (7,5% del grupo de análisis por protocolo) demostraron tener recidiva en ambas localizaciones en la PET en la primera visita (V0). Este número cambió a 2,3% (7,5%) en la visita de los dos meses (V60) no encontrándose ningún sujeto positivo en la visita de 120 días (V120).

- Número de lesiones NM por paciente. Tabla 70.

Grupo de análisis principal								
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	0	18 (90.0)	38 (90.5)	24 (100.0)	14 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	56 (90.3)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	0	16 (94.1)	26 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	42 (97.7)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	0	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Grupo de análisis por protocolo								
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	0	17 (94.4)	32 (91.4)	21 (100.0)	11 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	49 (92.5)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	0	17 (94.4)	32 (91.4)	21 (100.0)	11 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	49 (92.5)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	0	17 (94.4)	32 (91.4)	21 (100.0)	11 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	49 (92.5)

V60	no D		D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 15		N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	0	15 (100.0)	21 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (100.0)
V12 0	no D		D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1		N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	0	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)

- Tasa del numero de lesiones por paciente. Tabla 71

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	0,1 (0 – 0,2)	V0	0,1 (0 – 0,1)
V60	0 (0 – 0,1)	V60	0

Clasificación TNM resultante tras análisis PET con 18FCH

Tras al análisis de las lesiones se clasificó a cada paciente según la escala TNM internacionalmente aceptada para comprobar los cambios que se habían producido en el estadiaje de cara a optimizar el tratamiento de la recidiva.

- Categoría T. Tabla 72

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	Desconocido	15 (75.0)	8 (19.0)	6 (25.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (37.1)
	T1	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
	T2a	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
	T2c	0 (0.0)	3 (7.1)	2 (8.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)
	T3a	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
	T3b	0 (0.0)	4 (9.5)	4 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)
	TX	3 (15.0)	26 (61.9)	11 (45.8)	11 (78.6)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (46.8)

V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	Desconocido	15 (88.2)	10 (38.5)	3 (30.0)	4 (33.3)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (58.1)
	T1	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
V12 0	T2c	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
	TX	2 (11.8)	14 (53.8)	6 (60.0)	7 (58.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (37.2)
Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	Desconocido	14 (77.8)	7 (20.0)	5 (23.8)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (39.6)
	T1	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
V60	T2c	0 (0.0)	3 (8.6)	2 (9.5)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)
	T3a	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
	T3b	0 (0.0)	4 (11.4)	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.5)
	TX	2 (11.1)	21 (60.0)	10 (47.6)	8 (72.7)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (43.4)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	Desconocido	14 (93.3)	8 (38.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (61.1)
	T1	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
V12 0	T2c	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	TX	1 (6.7)	11 (52.4)	5 (55.6)	6 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (33.3)

- **Categoría N. Tabla 73**

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	Desconocido	14 (70.0)	8 (19.0)	6 (25.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (35.5)
	N0	1 (5.0)	19 (45.2)	7 (29.2)	12 (85.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (32.3)
V60	N1	3 (15.0)	14 (33.3)	10 (41.7)	0 (0.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (27.4)
	NX	2 (10.0)	1 (2.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)

V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	Desconocido	14 (82.4)	10 (38.5)	3 (30.0)	4 (33.3)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (55.8)
	N0	2 (11.8)	7 (26.9)	1 (10.0)	6 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (20.9)
	N1	1 (5.9)	7 (26.9)	6 (60.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (18.6)
V12 0	NX	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	Desconocido	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	Desconocido	13 (72.2)	7 (20.0)	5 (23.8)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (37.7)
	N0	1 (5.6)	15 (42.9)	6 (28.6)	9 (81.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (30.2)
	N1	2 (11.1)	12 (34.3)	9 (42.9)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (26.4)
V60	NX	2 (11.1)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)
		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	Desconocido	13 (86.7)	8 (38.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (58.3)
V12 0	N0	2 (13.3)	6 (28.6)	1 (11.1)	5 (55.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (22.2)
	N1	0 (0.0)	5 (23.8)	5 (55.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.9)
	NX	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	Desconocido	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	N0	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)

- Categoría M. Tabla 74.

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	Desconocido	14 (70.0)	9 (21.4)	7 (29.2)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (37.1)
	M0	4 (20.0)	16 (38.1)	16 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (32.3)
	M1a	1 (5.0)	8 (19.0)	1 (4.2)	5 (35.7)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (14.5)
	M1b	1 (5.0)	7 (16.7)	0 (0.0)	6 (42.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (12.9)
	M1c	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)

V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	Desconocido	14 (82.4)	10 (38.5)	3 (30.0)	4 (33.3)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (55.8)
	M0	1 (5.9)	6 (23.1)	6 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (16.3)
	M1a	1 (5.9)	6 (23.1)	1 (10.0)	5 (41.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (16.3)
	M1b	1 (5.9)	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.3)
	M1c	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
V12 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	Desconocido	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	M0	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	M1a	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	Desconocido	13 (72.2)	8 (22.9)	6 (28.6)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (39.6)
	M0	4 (22.2)	14 (40.0)	14 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (34.0)
	M1a	0 (0.0)	6 (17.1)	1 (4.8)	3 (27.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (11.3)
	M1b	1 (5.6)	6 (17.1)	0 (0.0)	5 (45.5)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (13.2)
	M1c	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	Desconocido	13 (86.7)	8 (38.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (58.3)
	M0	1 (6.7)	5 (23.8)	5 (55.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.7)
	M1a	0 (0.0)	5 (23.8)	1 (11.1)	4 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.9)
	M1b	1 (6.7)	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.1)
V12 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	Desconocido	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	M0	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	M1a	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

- Clasificación TNM resultante (en frecuencia descendente). Tabla 75

Grupo de análisis principal

VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	UK-UK-UK	14 (70,0)	8 (19,0)	6 (25,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (35,5)
	TX-N1-M0	2 (10,0)	8 (19,0)	8 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (16,1)
	TX-N0-M1a	0 (0,0)	5 (11,9)	0 (0,0)	5 (35,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (8,1)
	TX-N0-M1b	0 (0,0)	5 (11,9)	0 (0,0)	5 (35,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (8,1)
	TX-N1-M1a	1 (5,0)	3 (7,1)	1 (4,2)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	4 (6,5)
	T2c-N0-M0	0 (0,0)	2 (4,8)	2 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,2)
	T3b-N0-M0	0 (0,0)	2 (4,8)	2 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,2)
	TX-N0-M0	0 (0,0)	2 (4,8)	2 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,2)
	T1-NX-M1b	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
	T2a-N0-M0	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
	T2c-N0-M1b	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
	T3a-NX-M0	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
	T3b-N1-M0	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
	T3b-NX-UK	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
	TX-N0-M1c	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
	TX-N1-M1b	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
	TX-N1-M1c	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
	UK-N0-M0	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	UK-UK-UK	14 (82,4)	10 (38,5)	3 (30,0)	4 (33,3)	3 (75,0)	0 (0,0)	24 (55,8)
	TX-N0-M1a	0 (0,0)	5 (19,2)	1 (10,0)	4 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (11,6)
	TX-N1-M0	0 (0,0)	5 (19,2)	5 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (11,6)
	TX-N0-M1b	1 (5,9)	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,7)
	T1-N1-M0	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)
	T2c-N0-M1b	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)
	TX-N1-M1a	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)
	TX-N1-M1c	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (2,3)
	TX-NX-M1a	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)
	TX-NX-M1b	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)
	UK-N0-M0	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	TX-N0-M0	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)
	TX-N0-M1a	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)
	UK-UK-UK	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)
Grupo de análisis por protocolo								
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	UK-UK-UK	13 (72,2)	7 (20,0)	5 (23,8)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (37,7)
	TX-N1-M0	2 (11,1)	7 (20,0)	7 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (17,0)
	TX-N0-M1b	0 (0,0)	4 (11,4)	0 (0,0)	4 (36,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (7,5)
	TX-N0-M1a	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)	3 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,7)
	TX-N1-M1a	0 (0,0)	3 (8,6)	1 (4,8)	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	3 (5,7)
	T2c-N0-M0	0 (0,0)	2 (5,7)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,8)
	T3b-N0-M0	0 (0,0)	2 (5,7)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,8)
	TX-N0-M0	0 (0,0)	2 (5,7)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,8)
	T1-NX-M1b	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)
	T2c-N0-M1b	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)
	T3a-NX-M0	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)
	T3b-N1-M0	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)
	T3b-NX-UK	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)
	TX-N0-M1c	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)
	TX-N1-M1b	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (1,9)
	UK-N0-M0	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)

		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
V60	UK-UK-UK	13 (86.7)	8 (38.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (58.3)
	TX-NO-M1a	0 (0.0)	4 (19.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.1)
	TX-N1-M0	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.1)
	TX-NO-M1b	1 (6.7)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
	T1-N1-M0	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	T2c-NO-M1b	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	TX-NX-M1a	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	TX-NX-M1b	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	UK-NO-M0	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
V12 0									
	TX-NO-M0	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	TX-NO-M1a	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	UK-UK-UK	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

- **Análisis de imágenes PERCIST y RECIST (Visita 60 y 120). Tabla 76**

Grupo de análisis principal									
		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
V60	Las lesiones se reducen < 15%	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
	Las lesiones se reducen < 30% pero >= 15%	1 (5.9)	2 (7.7)	1 (10.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.0)
	Las lesiones se reducen >= 30%	0 (0.0)	7 (26.9)	1 (10.0)	5 (41.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (16.3)
	NA	14 (82.4)	17 (65.4)	8 (80.0)	6 (50.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (72.1)
V12 0									
	Las lesiones se reducen < 30%	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	Las lesiones se reducen >=30%	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	NA	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Grupo de análisis por protocolo									

		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
V60	Las lesiones se reducen < 15%	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	Las lesiones se reducen < 30% pero >= 15%	1 (6.7)	2 (9.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)
	Las lesiones se reducen >= 30%	0 (0.0)	5 (23.8)	1 (11.1)	4 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.9)
	NA	13 (86.7)	14 (66.7)	7 (77.8)	4 (44.4)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (75.0)
V120		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	Las lesiones se reducen < 30%	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	Las lesiones se reducen >=30%	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	NA	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

- **Criterios PERCIST Y RECIST. Evaluación de los especialistas si reducción de las lesiones <15%. Tabla 77.**

Grupo de análisis principal									
		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
V60	NA	16 (94.1)	26 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (97.7)
	FP	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
V120		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	NA	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Grupo de análisis por protocolo									
		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
V60	NA	15 (100.0)	21 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (100.0)
V120		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	NA	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)

3.2.2.2. Resultados del estudio con otras pruebas de imagen.

Análisis de los resultados de la prueba TC con contraste IV y Oral.

Todos los pacientes en los que se llevó cabo PET con 18FCH debían someterse a la realización de TC con contraste (IV y oral) en un plazo de +/- 15 días respecto a aquella. Los valores obtenidos con dicha prueba para sensibilidad y especificidad son, respectivamente 52.4% y 75.0% (tabla 99), con una región de confianza definida por los límites 35.1% para la sensibilidad y 53.3% para la especificidad.

- RESULTADOS DE LA PRUEBA TC CON CONTRASTE. Resultados por paciente. Tabla 78

Grupo de análisis principal									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62	
	Negativo	15 (75.0)	20 (47.6)	15 (62.5)	3 (21.4)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (56.5)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43	
	Negativo	15 (88.2)	14 (53.8)	6 (60.0)	5 (41.7)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (67.4)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
	Negativo	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
Grupo de análisis por protocolo									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53	
	Negativo	14 (77.8)	16 (45.7)	12 (57.1)	3 (27.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (56.6)
	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53	
	Positivo	4 (22.2)	19 (54.3)	9 (42.9)	8 (72.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (43.4)

V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
V60	Negativo	13 (86.7)	12 (57.1)	5 (55.6)	4 (44.4)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (69.4)
	Positivo	2 (13.3)	9 (42.9)	4 (44.4)	5 (55.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (30.6)
V12 0									
		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
V12 0	Negativo	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
	Positivo	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

o **Tabla 79: valores de Sensibilidad y Especificidad para TC con contraste (IV y Oral).**

GRUPO DE ANALISIS PRINCIPAL		GRUPO DE ANALISIS POR PROTOCOLO	
Especificidad de la prueba TC con contraste a nivel de paciente (intervalo de confianza unilateral al 97,5%)			
Binomial Proportion for ResltTC = Negativo		Binomial Proportion for ResltTC = Negativo	
Proportion	0.7500	Proportion	0.7778
ASE	0.0968	ASE	0.0980
97.5% Lower Conf Limit	0.5330	97.5% Lower Conf Limit	0.5581
97.5% Upper Conf Limit	0.9670	97.5% Upper Conf Limit	0.9974
Sensibilidad de la prueba TC con contraste a nivel de paciente (intervalo de confianza unilateral al 97,5%) Tabla 65			
Binomial Proportion for ResltTC = Positivo		Binomial Proportion for ResltTC = Positivo	
Proportion	0.5238	Proportion	0.5429
ASE	0.0771	ASE	0.0842
97.5% Lower Conf Limit	0.3511	97.5% Lower Conf Limit	0.3541
97.5% Upper Conf Limit	0.6965	97.5% Upper Conf Limit	0.7316

o **Tamaño de la lesión mayor (mm) con TC con contraste. Tabla 80.**

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	12,5 (9,0 – 16,1)	V0	13,1 (9,0– 17,1)
V60	8,1 (2,5 – 13,7)	V60	11,0 (4,4 – 17,6)

- **Resultados a nivel de lesiones N (recidiva clínica Loco-regional).**

o **Recuento del numero de lesiones por paciente. Tabla 81.**

Se estudió, como parte del análisis del objetivo secundario 3, la cantidad de lesiones ganglionares detectadas por la prueba TC con contraste para analizar la capacidad de dicha prueba para la detección. Hasta un 24,2% de los pacientes del grupo de análisis principal (28,3% del grupo de análisis por protocolo) demostraron tener recidiva loco-regional en el TC en la primera visita (V0). Este número se redujo a 14% (13,9%) en la visita de los dos meses (V60) No se registraron resultados positivos en la pacientes sometidos a TC en la visita V120.

Grupo de análisis principal								
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	0	16 (80.0)	31 (73.8)	15 (62.5)	14 (100.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	47 (75.8)
V60	1	3 (15.0)	8 (19.0)	7 (29.2)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	11 (17.7)
	2	1 (5.0)	2 (4.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (4.8)
	6	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	0	16 (94.1)	21 (80.8)	6 (60.0)	12 (100.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	37 (86.0)
V120	1	1 (5.9)	3 (11.5)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	4 (9.3)
	2	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
Grupo de análisis por protocolo								

VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	0	14 (77.8)	24 (68.6)	12 (57.1)	11 (100.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	38 (71.7)
1	3 (16.7)	8 (22.9)	7 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (20.8)
2	1 (5.6)	2 (5.7)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)
6	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	0	14 (93.3)	17 (81.0)	5 (55.6)	9 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	31 (86.1)
1	1 (6.7)	2 (9.5)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)
2	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)

V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	0	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)

- Tasa del numero de lesiones por paciente. Tabla 82

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	0,8 (0,5 – 1,1)	V0	0,8 (0,4 – 1,1)
V60	0,3 (0,1 – 0,5)	V60	0,3 (0,1 – 0,5)
V120	0,3	V120	0,3

o Localización de las lesiones registradas.

▪ Visita 0. Tabla 83

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 5	N= 18	N= 15	N= 0	N= 3	N= 0	N= 0	N= 23
Epigástrica	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
izquierda								
Ganglio obturatriz dcho	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
Lecho prostático	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
Pararrectal derecha	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
Prostata	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
adenopatía iliac ext izq	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
adenopatía iliaca comun izq	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
adenopatía iliaca ext izq	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
adenopatía iliaca externa derecha	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)
adenopatía iliaca externa izq	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
adenopatía iliaca externa izquierda	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
adenopatía iliaca interna izq	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
adenopatías presacras	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
cadena iliaca ext izq	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
iliaca comun izquierda	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
iliaca interna izquierda	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
inguinal derecha	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
lecho prostatectomía	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
nodulo en apex y zon media de lobulo derecho prostático con extensión a lobulo izquierdo	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
obturatriz derecha	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
prostata	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
próstata	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)

Visita 60. Tabla 84

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1	N= 7	N= 6	N= 0	N= 1	N= 0	N= 0	N= 8
glandula seminal derech	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
ILIACA EXTERNA PROXIMAL	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
iliaca comun derecha proximal	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
iliaca externa izquierda	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
iliaca externa proximal	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
iliaca externa proximal inferior	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
iliaca interna izquierda	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
lecho prostatectomía	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)

O Tamaño (mm) de cada lesión N detectada con TC. Tabla 85

Grupo de análisis principal	Grupo de análisis por protocolo
-----------------------------	---------------------------------

V0	10,9 (7,7 – 14,0)	V0	10,9 (7,7 – 14,0)
V60	6,3 (-41,4 – 53,9)	V60	10

- **Resultados a nivel de lesiones M (recidiva clínica a distancia).**

o **Recuento del numero de lesiones por paciente. Tabla 86.**

Se estudió, como parte del análisis del objetivo secundario 3, la cantidad de lesiones a distancia detectadas por la prueba TC con contraste para analizar la capacidad de dicha prueba para la detección. Hasta un 24,2% de los pacientes del grupo de análisis principal (20,8% del grupo de análisis por protocolo) demostraron tener evidencia de recidiva a distancia en el TC en la primera visita (V0). Este número se redujo a 18,6% (16,7%) en la visita de los dos meses (V60). Solamente 1 paciente de los 3 que acudieron a la cita V120 presentó lesiones a distancia en el TC.

Grupo de análisis principal									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62	
	0	18 (90.0)	29 (69.0)	24 (100.0)	3 (21.4)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	47 (75.8)
	1	2 (10.0)	7 (16.7)	0 (0.0)	7 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (14.5)
	2	0 (0.0)	5 (11.9)	0 (0.0)	3 (21.4)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.1)
4	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43	
	0	16 (94.1)	19 (73.1)	10 (100.0)	5 (41.7)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (81.4)
	1	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.0)
	2	1 (5.9)	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.3)
3	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
	0	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
	1	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Grupo de análisis por protocolo									

VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	0	17 (94.4)	25 (71.4)	21 (100.0)	3 (27.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	42 (79.2)
V60	1	1 (5.6)	6 (17.1)	0 (0.0)	6 (54.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (13.2)
	2	0 (0.0)	4 (11.4)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (66.7)	0 (0.0)	4 (7.5)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	0	14 (93.3)	16 (76.2)	9 (100.0)	4 (44.4)	3 (100.0)	0 (0.0)	30 (83.3)
V120	1	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
	2	1 (6.7)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)
	3	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	0	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
0	1	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

o Tasa del numero de lesiones por paciente. Tabla 87

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	0,4 (0,2 – 0,6)	V0	0,3 (0,2 – 0,6)
V60	0,3 (0,1 – 0,6)	V60	0,3 (0,1 – 0,6)
V120	0,3	V120	0,3

o Localización de las lesiones.

▪ Visita 0. Tabla 88.

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 2	N= 21	N= 0	N= 17	N= 4	N= 0	N= 0	N= 23
2º arco costal izq	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
Adenopatías	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
presacras								
C7	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
D11	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
D12	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
L1	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)
Pulmonares	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
bilaterales								
Rama pubiana derecha	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
Region presacra	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)
XI arco costal	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
izquierdo								
acetabulo izq	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
adenopatía	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)
paraaortica izq								
anastomosis	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
vesicouretral								
arco costal izq 11	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)

articulación sacroiliaca	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
escapula derecha lateroaortica izq sacro	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
segmento IVa hepatico	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
Última vértebra sacra	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)

▪ **Visita 60. Tabla 89**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 2	N= 12	N= 0	N= 12	N= 0	N= 0	N= 0	N= 14
adenopatía paraaortica izq	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Adenopatía iliaca común proximal derecha	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Adenopatía iliaca común proximal derecha inmediatamente proximal a la bifurcación	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Adenopatía iliaca externa derecha C7	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Hipófisis	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
L1	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Región presacra	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Región presacra	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Sacro izquierdo	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
acetabulo izq	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
arco costal izq 11	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
frontal derecho	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
vertebral cervical izquierda	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)

▪ **Visita 120. Tabla 90.**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 0	N= 1	N= 0	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 1
Paraaórtica izquierda	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)

o **Tamaño (mm) de cada lesión M detectada con TC. Tabla 91**

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	11,5 (3,9 – 19,1)	V0	14,7 (-10,2 – 39,5)
V60	8,3 (1,5– 15,0)	V60	11,5 (-20,3 – 43,3)

- **Resultados a nivel de lesiones NM (recidiva clínica a loco-regional y distancia).**

o **Recuento del número de lesiones por paciente. Tabla 92.**

Se estudió, como parte del análisis del objetivo secundario 3, la cantidad de pacientes con lesiones sincrónicas loco-regionales y a distancia detectadas por la prueba TC con contraste para analizar la capacidad de dicha prueba para la detección. Hasta un 4,8% de los pacientes del grupo de análisis principal (5,7% del grupo de análisis por protocolo) demostraron tener evidencia de recidiva a distancia en el TC en la primera visita (V0). Ningún paciente en la V60 o en la V120 presentaron dicha característica.

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	0	19 (95.0)	40 (95.2)	24 (100.0)	14 (100.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	59 (95.2)
	1	1 (5.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	0	17 (100.0)	26 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (100.0)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
V120		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	0	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	0	17 (94.4)	33 (94.3)	21 (100.0)	11 (100.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	50 (94.3)
	1	1 (5.6)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	0	15 (100.0)	21 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (100.0)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
V120		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	0	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Clasificación TNM resultante tras estudio con TC con contraste

Tras al análisis de las lesiones se clasificó a cada paciente según la escala TNM internacionalmente aceptada para comprobar los cambios que se habían producido en el estadiaje de cara a optimizar el tratamiento de la recidiva.

- Categoría T. Tabla 93

Grupo de análisis principal									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62	
No realizado	15 (75.0)	20 (47.6)	15 (62.5)	3 (21.4)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (56.5)	
T1	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	
T2c	0 (0.0)	4 (9.5)	3 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)	
T3a	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	
TX	2 (10.0)	18 (42.9)	6 (25.0)	10 (71.4)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (32.9)	
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43	
No realizado	16 (94.1)	14 (53.8)	6 (60.0)	5 (41.7)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (69.8)	
TX	1 (5.9)	12 (46.2)	4 (40.0)	7 (58.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (30.2)	
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
No realizado	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	
TX	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	
Grupo de análisis por protocolo									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53	
No realizado	14 (77.8)	16 (45.7)	12 (57.1)	3 (27.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (56.6)	
T1	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	
T2c	0 (0.0)	4 (11.4)	3 (14.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.5)	
T3a	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	
TX	1 (5.6)	15 (42.9)	6 (28.6)	7 (63.6)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (30.2)	
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36	
No realizado	14 (93.3)	12 (57.1)	5 (55.6)	4 (44.4)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (72.2)	
TX	1 (6.7)	9 (42.9)	4 (44.4)	5 (55.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (27.8)	

V12 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	No realizado	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
	TX	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

- Categoría N. Tabla 94

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	No realizado	15 (75.0)	20 (47.6)	15 (62.5)	3 (21.4)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (56.5)
	N0	3 (15.0)	13 (31.0)	3 (12.5)	10 (71.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (25.8)
	N1	1 (5.0)	9 (21.4)	6 (25.0)	1 (7.1)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (16.1)
	NX	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)

V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	No realizado	15 (88.2)	14 (53.8)	6 (60.0)	5 (41.7)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (67.4)
	N0	2 (11.8)	7 (26.9)	1 (10.0)	6 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (20.9)
	N1	0 (0.0)	4 (15.4)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.3)
	NX	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)

V12 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	No realizado	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
	N0	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	No realizado	14 (77.8)	16 (45.7)	12 (57.1)	3 (27.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (56.6)
	N0	2 (11.1)	10 (28.6)	3 (14.3)	7 (63.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (22.6)
	N1	1 (5.6)	9 (25.7)	6 (28.6)	1 (9.1)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (18.9)
	NX	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	No realizado	13 (86.7)	12 (57.1)	5 (55.6)	4 (44.4)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (69.4)
	N0	2 (13.3)	5 (23.8)	1 (11.1)	4 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (19.4)
	N1	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)
	NX	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)

V12 0	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	No realizado N0	1 (100.0) 0 (0.0)	1 (50.0) 1 (50.0)	1 (100.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 1 (100.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	2 (66.7) 1 (33.3)

- Categoría M. Tabla 95.

Grupo de análisis principal									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62	
	No realizado	15 (75.0)	20 (47.6)	15 (62.5)	3 (21.4)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (56.5)
	M0	3 (15.0)	9 (21.4)	7 (29.2)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (19.4)
	M1a	1 (5.0)	4 (9.5)	1 (4.2)	2 (14.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.1)
	M1b	1 (5.0)	8 (19.0)	1 (4.2)	6 (42.9)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (14.5)
M1c	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43	
	No realizado	15 (88,2)	14 (53,8)	6 (60,0)	5 (41,7)	3 (75,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	29 (67,4)
	M0	1 (5,9)	3 (11,5)	3 (30,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (9,3)
	M1a	0 (0,0)	5 (19,2)	1 (10,0)	4 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (11,6)
	M1b	1 (5,9)	3 (11,5)	0 (0,0)	3 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (9,3)
M1c	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
	No realizado	1 (100,0)	1 (50,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,7)
M1a	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	
Grupo de análisis por protocolo									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53	
	No realizado	14 (77,8)	16 (45,7)	12 (57,1)	3 (27,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (56,6)
	M0	3 (16,7)	8 (22,9)	7 (33,3)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (20,8)
	M1a	0 (0,0)	3 (8,6)	1 (4,8)	1 (9,1)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,7)
	M1b	1 (5,6)	7 (20,0)	1 (4,8)	5 (45,5)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (15,1)
M1c	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	

V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
V60	No realizado	13 (86.7)	12 (57.1)	5 (55.6)	4 (44.4)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (69.4)
	M0	1 (6.7)	3 (14.3)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.1)
	M1a	0 (0.0)	4 (19.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (11.1)
	M1b	1 (6.7)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)
V12 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
V12 0	No realizado	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
	M1a	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

- **Clasificación TNM resultante (en frecuencia descendente). Tabla 96**

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
VO	ND-ND-ND	15 (75.0)	20 (47.6)	15 (62.5)	3 (21.4)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (56.5)
	TX-N1-M0	1 (5.0)	6 (14.3)	5 (20.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (11.3)
	TX-NO-M1b	0 (0.0)	5 (11.9)	0 (0.0)	5 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.1)
	TX-NO-M1a	1 (5.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)
	T2c-NO-M0	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
	T2c-NO-M1b	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (4.2)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
	TX-N1-M1a	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
	T1-NO-M0	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
	T1-NO-M1b	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
	T3a-NX-M0	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
	TX-NO-M0	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
	TX-NO-M1c	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
	TX-N1-M1b	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	ND-ND-ND	15 (88.2)	14 (53.8)	6 (60.0)	5 (41.7)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (67.4)
	TX-NO-M1a	0 (0.0)	5 (19.2)	1 (10.0)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.6)
	TX-NO-M1b	1 (5.9)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.0)
	TX-N1-M0	0 (0.0)	3 (11.5)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.0)
	ND-NO-M0	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
V12 0	TX-N1-M1c	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
	TX-NX-M1b	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
V12 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
V12 0	ND-ND-ND	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
	TX-NO-M1a	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

Análisis de otras técnicas de imagen

Además de PET y TC, como parte de los objetivos secundarios 4 y 5 del estudio, una parte de los pacientes, siempre que fue posible y necesario para su manejo clínico, se realizaron RM y GO para estudio de recidiva clínica tanto locoregional como a distancia.

a. RESONANCIA MAGNETICA

- ¿Se realizó Resonancia Magnética?. Tabla 97

	Grupo de análisis principal	Grupo de análisis por protocolo
V0	11,3%	13,2%
V60	9,3%	11,1%
V120	0%	0%

- RESULTADOS DE LA PRUEBA RM CON gadolinio. Resultados por paciente. Tabla 98

Grupo de análisis principal									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62	
	NA	19 (95.0)	36 (85.7)	21 (87.5)	12 (85.7)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	55 (88.7)
	Negativo	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43	
	NA	16 (94.1)	23 (88.5)	8 (80.0)	11 (91.7)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (90.7)
	Negativo	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
	NA	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
	Positivo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Grupo de análisis por protocolo								
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	NA	17 (94.4)	29 (82.9)	18 (85.7)	9 (81.8)	2 (66.7)	0 (0.0)	46 (86.8)
Negativo	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
Positivo	1 (5.6)	4 (11.4)	3 (14.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (9.4)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	NA	14 (93.3)	18 (85.7)	7 (77.8)	8 (88.9)	3 (100.0)	0 (0.0)	32 (88.9)
Negativo	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Positivo	0 (0.0)	3 (14.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	NA	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)

- **Tamaño de la lesión mayor (mm) con RM con gadolinio. Tabla 99.**

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	17,7 (-2,3 – 37,6)	V0	17,7 (-2,3 – 37,6)
V60	14,3 (1,8 – 26,8)	V60	14,3 (1,8 – 26,8)

- **Resultados a nivel de lesiones N (recidiva clínica Loco-regional).**

o **Recuento del numero de lesiones por paciente. Tabla 100.**

Se estudió, como parte del análisis del objetivo secundario 4, la cantidad de lesiones ganglionares detectadas por la prueba RM con gadolinio para analizar la capacidad de dicha prueba para la detección. En los pacientes en los que se realizó dicha prueba, hasta un 57,1% de los pacientes del grupo de análisis principal (54% del grupo de análisis por protocolo) demostraron tener recidiva loco-regional en la RM en la primera visita (V0). Este número fue de 50% en la visita de los dos meses (V60). No se realizó esta prueba a ninguno de los 3 pacientes de la visita 120.

Grupo de análisis principal									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62	
	.	19 (.)	36 (.)	21 (.)	12 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	55 (.)
V60	0	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
	1	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
	2	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
	3	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Grupo de análisis por protocolo									
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43	
	.	16 (.)	23 (.)	8 (.)	11 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (.)
V60	0	1 (100.0)	1 (33.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
	2	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
Grupo de análisis principal									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53	
	.	17 (.)	29 (.)	18 (.)	9 (.)	2 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (.)
V60	0	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
	1	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
	2	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
	3	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Grupo de análisis por protocolo									
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36	
	.	14 (.)	18 (.)	7 (.)	8 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (.)
V60	0	1 (100.0)	1 (33.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
	2	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)

- Tasa del numero de lesiones por paciente. Tabla 101

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	1 (-0,1 – 2,1)	V0	1 (-0,1 – 2,1)
V60	1 (-0,8 – 2,8)	V60	1 (-0,8 – 2,8)

o Localización de las lesiones registradas.

▪ **Visita 0. Tabla 102**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 2	N= 5	N= 5	N= 0	N= 0	N= 0	N= 0	N= 7
ápex prostático izquierdo, afectando también al lado derecho, con extensión posterior e inferior	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
cadena obturatriz izquierda	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
iliaca interna derecha	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
lobulo prostático derecho	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
lobulo prostático izq	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
prostata	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
vesicula seminal derecha	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)

▪ **Visita 60. Tabla 103**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 0	N= 4	N= 2	N= 2	N= 0	N= 0	N= 0	N= 4
ala sacra izquierda	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
cresta iliaca izquierda	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
mesorectal	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
rectovesical	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)

o **Tamaño (mm) de cada lesión N detectada con TC. Tabla 104**

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	15,5 (3,0 – 28,0)	V0	15,5 (3,0 – 28,0)
V60	14,3 (9,2 – 19,3)	V60	14,3 (9,2 – 19,3)

- **Resultados a nivel de lesiones M (recidiva clínica a distancia).**

o **Recuento del numero de lesiones por paciente. Tabla 105.**

Se estudió, como parte del análisis del objetivo secundario 4, la cantidad de lesiones a distancia detectadas por la prueba RM con gadolinio para analizar la capacidad de dicha prueba para la detección. En los pacientes en los que se realizó dicha prueba, hasta un 14,3% de los pacientes del grupo de análisis principal (14,3% del grupo de análisis por protocolo)

demonstraron tener recidiva a distancia en la primera visita (V0). Este número fue de 50% en la visita de los dos meses (V60). No se realizó esta prueba a ninguno de los 3 pacientes de la visita 120

Grupo de análisis principal									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62	
	.	19 (.)	36 (.)	21 (.)	12 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	55 (.)
	0	1 (100.0)	5 (83.3)	3 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (85.7)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43	
	.	16 (.)	23 (.)	8 (.)	11 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (.)
	0	1 (100.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
	No realizado	1 (.)	2 (.)	1 (.)	1 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (.)
Grupo de análisis por protocolo									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53	
	.	17 (.)	29 (.)	18 (.)	9 (.)	2 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (.)
	0	1 (100.0)	5 (83.3)	3 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (85.7)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36	
	.	14 (.)	18 (.)	7 (.)	8 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (.)
	0	1 (100.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)
V120	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
	No realizado	1 (.)	2 (.)	1 (.)	1 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (.)

0 Tasa del numero de lesiones por paciente. Tabla 106

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	0,1 (-0,2 – 0,5)	V0	0,1 (-0,2 – 0,5)
V60	0,8 (-0,8 – 2,3)	V60	0,8 (-0,8 – 2,3)

o Localización de las lesiones.

▪ Visita 0. Tabla 107.

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 0	N= 1	N= 0	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 1
Pulmonares bilaterales	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)

▪ Visita 60. Tabla 108

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 0	N= 3	N= 3	N= 0	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
bifurcacion iliaca derecha	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
cadena femoral externa	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
iliaca externa derecha	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

- Resultados a nivel de lesiones NM (recidiva clínica a loco-regional y distancia).

o Recuento del numero de lesiones por paciente. Tabla 109

Grupo de análisis principal								
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	19 (.) 1 (100.0)	36 (.) 6 (100.0)	21 (.) 3 (100.0)	12 (.) 2 (100.0)	3 (.) 1 (100.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	55 (.) 7 (100.0)

V6 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	.	16 (.)	23 (.)	8 (.)	11 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (.)
V6 0	0	1 (100.0)	2 (66.7)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)
	1	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	.	17 (.)	29 (.)	18 (.)	9 (.)	2 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (.)
VO	0	1 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)
V6 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	.	14 (.)	18 (.)	7 (.)	8 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (.)
V6 0	0	1 (100.0)	2 (66.7)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)
	1	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)

Clasificación TNM resultante tras estudio con RM con gadolinio

Tras al análisis de las lesiones se clasificó a cada paciente según la escala TNM internacionalmente aceptada para comprobar los cambios que se habían producido en el estadiaje de cara a optimizar el tratamiento de la recidiva.

- Categoría T. Tabla 110

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	No realizado	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
VO	NA	19 (95.0)	36 (85.7)	21 (87.5)	12 (85.7)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	55 (88.7)
	T2c	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
	T3a	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
VO	T3b	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
	TX	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
V6 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	No realizado	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
V6 0	NA	16 (94.1)	23 (88.5)	8 (80.0)	11 (91.7)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (90.7)
	T2c	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
	TX	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
Grupo de análisis por protocolo									

VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
VO	No realizado	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
	NA	17 (94.4)	29 (82.9)	18 (85.7)	9 (81.8)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (86.8)
	T2c	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
	T3a	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
	T3b	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
	TX	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
V6		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
0	No realizado	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	NA	14 (93.3)	18 (85.7)	7 (77.8)	8 (88.9)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (88.9)
	T2c	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	TX	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)

- Categoría N. Tabla 111

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
VO	88	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
	N0	0 (0.0)	4 (9.5)	3 (12.5)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)
	NA	19 (95.0)	36 (85.7)	21 (87.5)	12 (85.7)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	55 (88.7)
	NX	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
V6		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
0	88	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
	N0	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (10.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
	NA	16 (94.1)	23 (88.5)	8 (80.0)	11 (91.7)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (90.7)
	NX	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
VO	88	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
	N0	0 (0.0)	4 (11.4)	3 (14.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.5)
	NA	17 (94.4)	29 (82.9)	18 (85.7)	9 (81.8)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (86.8)
	NX	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

V6 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	88	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	NO	0 (0.0)	2 (9.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)
	NA	14 (93.3)	18 (85.7)	7 (77.8)	8 (88.9)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (88.9)
	NX	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)

- Categoría M. Tabla 112.

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	No realizado	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
	M0	1 (5.0)	3 (7.1)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)
	M1a	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
	NA	19 (95.0)	36 (85.7)	21 (87.5)	12 (85.7)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	55 (88.7)

V6 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	No realizado	1 (5.9)	2 (7.7)	1 (10.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.0)
	M1a	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
	NA	16 (94.1)	23 (88.5)	8 (80.0)	11 (91.7)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (90.7)

Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	No realizado	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
	M0	1 (5.6)	3 (8.6)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.5)
	M1a	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
	NA	17 (94.4)	29 (82.9)	18 (85.7)	9 (81.8)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (86.8)

V6 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	No realizado	1 (6.7)	2 (9.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)
	M1a	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	NA	14 (93.3)	18 (85.7)	7 (77.8)	8 (88.9)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (88.9)

- Clasificación TNM resultante (en frecuencia descendente). Tabla 113

Grupo de análisis principal									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62	
	NA-NA-NA	19 (95.0)	36 (85.7)	21 (87.5)	12 (85.7)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	55 (88.7)
	No realizado	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
	T3b-NO-M0	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
	T2c-NO-M0	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
	T3a-NX-M0	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
TX-NO-M1a	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43	
	NA-NA-NA	16 (94.1)	23 (88.5)	8 (80.0)	11 (91.7)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (90.7)
	No realizado	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
	T2c-NO-NA	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
	TX-NO-M1a	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
	TX-NX-NA	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
Grupo de análisis por protocolo									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53	
	NA-NA-NA	17 (94.4)	29 (82.9)	18 (85.7)	9 (81.8)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (86.8)
	No realizado	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
	T3b-NO-M0	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
	T2c-NO-M0	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
	T3a-NX-M0	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
TX-NO-M1a	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36	
	NA-NA-NA	14 (93.3)	18 (85.7)	7 (77.8)	8 (88.9)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (88.9)
	No realizado	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	T2c-NO-NA	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	TX-NO-M1a	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	TX-NX-NA	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)

b. GAMMAGRAFIA OSEA

- ¿Se realizó Gammagrafia Osea?. Tabla 114

	Grupo de análisis principal	Grupo de análisis por protocolo
V0	8,1%	7,5%
V60	2,3%	2,8%

V120	0%	0%
------	----	----

- **RESULTADOS DE LA PRUEBA RM CON gadolinio. Resultados por paciente. Tabla 115**

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	NA	19 (95.0)	38 (90.5)	23 (95.8)	11 (78.6)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	57 (91.9)
	Negativo	1 (5.0)	2 (4.8)	1 (4.2)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)
	Positivo	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	NA	17 (100.0)	25 (96.2)	9 (90.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (97.7)
	Negativo	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
V120		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	NA	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	NA	17 (94.4)	32 (91.4)	20 (95.2)	9 (81.8)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	49 (92.5)
	Negativo	1 (5.6)	2 (5.7)	1 (4.8)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)
	Positivo	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	NA	15 (100.0)	20 (95.2)	8 (88.9)	9 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (97.2)
	Negativo	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
V120		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	NA	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)

- **Resultados a nivel de lesiones N (recidiva clínica Loco-regional).**

o **Recuento del numero de lesiones por paciente. Tabla 116.**

Se estudió, como parte del análisis del objetivo secundario 5, la cantidad de lesiones ganglionares detectadas por la GO para analizar la capacidad de dicha prueba para la detección. No se detectó ninguna lesión en los pacientes estudiados en la V0, ni en el paciente estudiado en la V60

Grupo de análisis principal								
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	. 0	19 (.) 1 (100.0)	38 (.) 4 (100.0)	23 (.) 1 (100.0)	11 (.) 3 (100.0)	4 (.) 0 (.)	0 (0.0) 0 (0.0)	57 (.) 5 (100.0)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	. 0	17 (.) 0 (.)	25 (.) 1 (100.0)	9 (.) 1 (100.0)	12 (.) 0 (.)	4 (.) 0 (.)	0 (0.0) 0 (0.0)	42 (.) 1 (100.0)
Grupo de análisis por protocolo								
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	. 0	17 (.) 1 (100.0)	32 (.) 3 (100.0)	20 (.) 1 (100.0)	9 (.) 2 (100.0)	3 (.) 0 (.)	0 (0.0) 0 (0.0)	49 (.) 4 (100.0)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	. 0	15 (.) 0 (.)	20 (.) 1 (100.0)	8 (.) 1 (100.0)	9 (.) 0 (.)	3 (.) 0 (.)	0 (0.0) 0 (0.0)	35 (.) 1 (100.0)

- **Resultados a nivel de lesiones M (recidiva clínica a distancia).**

o **Recuento del numero de lesiones por paciente. Tabla 117.**

Se estudió, como parte del análisis del objetivo secundario 5, la cantidad de lesiones a distancia detectadas por la prueba RM con gadolinio para analizar la capacidad de dicha prueba para la detección. En los pacientes en los que se realizó dicha prueba, hasta un 40% de los pacientes del grupo de análisis principal (25% del grupo de análisis por protocolo) demostraron tener recidiva a distancia en la GO en la primera visita (V0). Ninfún paciente resultó positivo en la V60 y no se realizó esta prueba a ninguno de los 3 pacientes de la visita 120

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	.	19 (.)	38 (.)	23 (.)	11 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	57 (.)
	0	1 (100.0)	2 (50.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)
V60	1	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
	2	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
	.	17 (.)	25 (.)	9 (.)	12 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (.)
	0	0 (.)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
V120		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	.	1 (.)	2 (.)	1 (.)	1 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (.)
	0	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	.	17 (.)	32 (.)	20 (.)	9 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	49 (.)
	0	1 (100.0)	2 (66.7)	1 (100.0)	1 (50.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)
V60	2	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
	.	15 (.)	20 (.)	8 (.)	9 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (.)
	0	0 (.)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

V12 0								
	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	.	1 (.)	2 (.)	1 (.)	1 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

o Tasa del numero de lesiones por paciente. Tabla 118

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	0,6 (-0,6 – 2,7)	V0	0,5 (-1,1 – 2,1)
V60	0	V60	0

o Localización de las lesiones.

▪ Visita 0. Tabla 119.

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 0	N= 3	N= 0	N= 3	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
11 arco costal izq	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
L1	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
cresta iliaca izq	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

- Resultados a nivel de lesiones NM (recidiva clínica a loco-regional y distancia).

No fue incluido ningún paciente en este grupo en base a los datos de la GO.

o Recuento del numero de lesiones por paciente. Tabla 120

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	.	19 (.)	38 (.)	23 (.)	11 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	57 (.)
	0	1 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
V6 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	.	17 (.)	25 (.)	9 (.)	12 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (.)
	0	0 (.)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)

Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	.	17 (.)	32 (.)	20 (.)	9 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	49 (.)
V6 0	0	1 (100.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
	.	15 (.)	20 (.)	8 (.)	9 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (.)
V6 0	0	0 (.)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	.								

Clasificación TNM resultante tras estudio con GO

Tras al análisis de las lesiones se clasificó a cada paciente según la escala TNM internacionalmente aceptada para comprobar los cambios que se habían producido en el estadiaje de cara a optimizar el tratamiento de la recidiva.

- Categoría T. Tabla 121

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	No realizado	1 (5.0)	2 (4.8)	1 (4.2)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)
V6 0	NA	19 (95.0)	38 (90.5)	23 (95.8)	11 (78.6)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	57 (91.9)
	TX	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
V6 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	No realizado	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
V6 0	NA	17 (100.0)	25 (96.2)	9 (90.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (97.7)
	.								
Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	No realizado	1 (5.6)	2 (5.7)	1 (4.8)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)
V6 0	NA	17 (94.4)	32 (91.4)	20 (95.2)	9 (81.8)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	49 (92.5)
	TX	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

V6 0	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	No realizado NA	0 (0.0) 15 (100.0)	1 (4.8) 20 (95.2)	1 (11.1) 8 (88.9)	0 (0.0) 9 (100.0)	0 (0.0) 3 (100.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (2.8) 35 (97.2)

- Categoría N. Tabla 122

Grupo de análisis principal								
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	No realizado NA NX	1 (5.0) 19 (95.0) 0 (0.0)	2 (4.8) 38 (90.5) 2 (4.8)	1 (4.2) 23 (95.8) 0 (0.0)	1 (7.1) 11 (78.6) 2 (14.3)	0 (0.0) 4 (100.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	3 (4.8) 57 (91.9) 2 (3.2)
V6 0	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	No realizado NA	0 (0.0) 17 (100.0)	1 (3.8) 25 (96.2)	1 (10.0) 9 (90.0)	0 (0.0) 12 (100.0)	0 (0.0) 4 (100.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (2.3) 42 (97.7)
Grupo de análisis por protocolo								
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	No realizado NA NX	1 (5.6) 17 (94.4) 0 (0.0)	2 (5.7) 32 (91.4) 1 (2.9)	1 (4.8) 20 (95.2) 0 (0.0)	1 (9.1) 9 (81.8) 1 (9.1)	0 (0.0) 3 (100.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	3 (5.7) 49 (92.5) 1 (1.9)
V6 0	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	No realizado NA	0 (0.0) 15 (100.0)	1 (4.8) 20 (95.2)	1 (11.1) 8 (88.9)	0 (0.0) 9 (100.0)	0 (0.0) 3 (100.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (2.8) 35 (97.2)

- Categoría M. Tabla 123.

Grupo de análisis principal								
-----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	No realizado	1 (5.0)	2 (4.8)	1 (4.2)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)
	M1b	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
	NA	19 (95.0)	38 (90.5)	23 (95.8)	11 (78.6)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	57 (91.9)
V6 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	No realizado	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
	NA	17 (100.0)	25 (96.2)	9 (90.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (97.7)
Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	No realizado	1 (5.6)	2 (5.7)	1 (4.8)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)
	M1b	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
	NA	17 (94.4)	32 (91.4)	20 (95.2)	9 (81.8)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	49 (92.5)
V6 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	No realizado	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	NA	15 (100.0)	20 (95.2)	8 (88.9)	9 (100.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (97.2)

- **Clasificación TNM resultante (en frecuencia descendente). Tabla 124**

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	No realizado	1 (5.0)	2 (4.8)	1 (4.2)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)
	NA-NA-NA	19 (95.0)	38 (90.5)	23 (95.8)	11 (78.6)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	57 (91.9)
	TX-NX-M1b	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
V6 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	No realizado	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
	NA-NA-NA	17 (100.0)	25 (96.2)	9 (90.0)	12 (100.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (97.7)

Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	No realizado	1 (5,6)	2 (5,7)	1 (4,8)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,7)
	NA-NA-NA	17 (94,4)	32 (91,4)	20 (95,2)	9 (81,8)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	49 (92,5)
	TX-NX-M1b	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)
V6 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	No realizado	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)
	NA-NA-NA	15 (100,0)	20 (95,2)	8 (88,9)	9 (100,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	35 (97,2)

5.2.2.3. Análisis Histológico

Datos histológicos tras recidiva bioquímica (Visita O)

1. ¿Se ha podido realizar biopsia al paciente? Tabla 125.

Grupo de análisis principal									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	FALSO	15 (75.0)	24 (57.1)	8 (33.3)	12 (85.7)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (62.9)
	VERDADERO	5 (25.0)	17 (40.5)	15 (62.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (35.5)
	Desconocido	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)

Grupo de análisis por protocolo									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	FALSO	14 (77.8)	19 (54.3)	7 (33.3)	9 (81.8)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (62.3)
	VERDADERO	4 (22.2)	15 (42.9)	13 (61.9)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (35.8)
	Desconocido	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

2. ¿Se ha podido realizar análisis histológico para cada una de las lesiones identificadas en las pruebas de imagen?. Tabla 126

Grupo de análisis principal									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	FALSO	11 (55.0)	10 (23.8)	4 (16.7)	5 (35.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (33.9)
	NA	6 (30.0)	15 (35.7)	5 (20.8)	7 (50.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (33.9)
	VERDADERO	3 (15.0)	17 (40.5)	15 (62.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (32.3)

Grupo de análisis por protocolo									
---------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	NA	6 (33.3)	13 (37.1)	4 (19.0)	6 (54.5)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (35.8)
	VERDADERO	3 (16.7)	15 (42.9)	13 (61.9)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (34.0)
	FALSO	9 (50.0)	7 (20.0)	4 (19.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (30.2)

3. Resultados histológicos a nivel de paciente. Tabla 127.

Grupo de análisis principal									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	Missing	17 (.)	25 (.)	9 (.)	12 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (.)
	Positivo	0 (0.0)	17 (100.0)	15 (100.0)	2 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (85.0)
	Negativo	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)

Grupo de análisis por protocolo									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	Missing	15 (.)	20 (.)	8 (.)	9 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (.)
	Positivo	0 (0.0)	15 (100.0)	13 (100.0)	2 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (83.3)
	Negativo	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)

4. Comparación de resultados histológicos respecto a PET basal (V0). Tabla 128

Grupo de análisis principal									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	Missing	17 (.)	25 (.)	9 (.)	12 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (.)
	PET 0 + y Biop 0 +	0 (0.0)	17 (100.0)	15 (100.0)	2 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (85.0)
	PET 0 + y Biop 0 -	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)

Grupo de análisis por protocolo									
---------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	Missing	15 (.)	20 (.)	8 (.)	9 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (.)
	PET 0 + y Biop 0 +	0 (0.0)	15 (100.0)	13 (100.0)	2 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (83.3)
	PET 0 + y Biop 0 -	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)

5. Características histológicas de las lesiones. Tabla 129

	Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
Tamaño (mm)	18,3		18,3	
Gleason	6,9 (6,2 – 7,5)		7,0 (6,1 – 7,9)	
Grado máximo	Missing	42 (67,7%)	Missing	35 (66%)
	Desconocido	12 (19,4%)	Desconocido	12 (22,6%)
	G2	3 (4,8%)	G2	3 (5,7)
	G3-4	3 (4,8%)	G3-4	2 (3,8)
	GX	2 (3,2%)	GX	1 (1,9%)

6. Recuento histológico de lesiones N. Tabla 130.

Grupo de análisis principal									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	.	17 (.)	25 (.)	9 (.)	12 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (.)
	0	3 (100.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (25.0)
	1	0 (0.0)	10 (58.8)	10 (66.7)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (50.0)
	2	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
	3	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
	4	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)

Grupo de análisis por protocolo									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	.	15 (.)	20 (.)	8 (.)	9 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (.)
	0	3 (100.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (27.8)
	1	0 (0.0)	8 (53.3)	8 (61.5)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (44.4)
	2	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)
	3	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)
	4	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)

7. Tasa del numero de lesiones por paciente. Tabla 131

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	1,2 (0,7 – 1,7)	V0	1,2 (0,6 – 1,8)

8. Recuento histológico de lesiones M. Tabla 132

Grupo de análisis principal									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	.	17 (.)	25 (.)	9 (.)	12 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (.)
	0	3 (100.0)	15 (88.2)	15 (100.0)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (90.0)
V O	1	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
Grupo de análisis por protocolo									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	.	15 (.)	20 (.)	8 (.)	9 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (.)
	0	3 (100.0)	13 (86.7)	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (88.9)
V O	1	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)

9. Tasa del numero de lesiones M por paciente. Tabla 133

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	0,1 (0 – 0,2)	V0	0 (0 – 0,3)

10. Recuento histológico de lesiones M. Tabla 134

Grupo de análisis principal									
-----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	.	17 (.)	25 (.)	9 (.)	12 (.)	4 (.)	0 (0,0)	0 (0,0)	42 (.)
	0	3 (100,0)	17 (100,0)	15 (100,0)	2 (100,0)	0 (.)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (100,0)
Grupo de análisis por protocolo									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	.	15 (.)	20 (.)	8 (.)	9 (.)	3 (.)	0 (0,0)	0 (0,0)	35 (.)
	0	3 (100,0)	15 (100,0)	13 (100,0)	2 (100,0)	0 (.)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (100,0)

5.2.2.4. Tratamiento. Seguimiento evolutivo.

- ¿Se realizó tratamiento? Tabla 135

Grupo de análisis principal									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	FALSO	16 (80.0)	13 (31.0)	10 (41.7)	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (46.8)
	NA	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
	VERDADERO	4 (20.0)	28 (66.7)	13 (54.2)	11 (78.6)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (51.6)
Grupo de análisis por protocolo									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	FALSO	15 (83.3)	11 (31.4)	8 (38.1)	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (49.1)
	NA	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
	VERDADERO	3 (16.7)	23 (65.7)	12 (57.1)	8 (72.7)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (49.1)

- ¿Se realizó bloqueo androgénico? Tabla 136

Grupo de análisis principal									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	FALSO	18 (90.0)	27 (64.3)	19 (79.2)	8 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	45 (72.6)
	NA	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)
	VERDADERO	2 (10.0)	13 (31.0)	3 (12.5)	6 (42.9)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (24.2)
Grupo de análisis por protocolo									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	FALSO	16 (88.9)	23 (65.7)	16 (76.2)	7 (63.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (73.6)
	NA	0 (0.0)	2 (5.7)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
	VERDADERO	2 (11.1)	10 (28.6)	3 (14.3)	4 (36.4)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (22.6)

- En aquellos en que se realizó, ¿cuáles fueron los niveles de testosterona? Tabla 137

Grupo de análisis principal		Grupo de análisis por protocolo	
V0	7,0 (-7,5 – 21,6)	V0	5,2 (-4,7 – 15,0)

- En aquellos que no fueron tratados con Bloqueo androgénico. ¿Qué tratamiento alternativo se pautó? Tabla 138

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
A fin de estudio aun no se ha definido el tratamiento	2 (.) 0 (0.0)	13 (.) 1 (3.4)	3 (.) 0 (0.0)	6 (.) 1 (12.5)	4 (.) 0 (.)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	15 (.) 1 (2.1)
Exeresis de tumoracion retroperitoneal y linfadenectomia retroperitoneal.	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Lesionectomia	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Linfadenectomia de rescate	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
NA	2 (11.1)	9 (31.0)	8 (38.1)	1 (12.5)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (23.4)
Prostatectomia retrógrada reglada con conservación del cuello vesical.	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Linfadenectomia ilio-obturatriz bilateral								
Radioterapia	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.4)
Radioterapia SBRT	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Radioterapia estereotáxica corporal	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Se revisa al paciente en CTU del 07/04/2015 y se decide realizar PR de rescate	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Seguimiento	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
Seguimiento evolutivo	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Seguimiento terapéutico	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
VIGILANCIA ACTIVA	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Vigilancia activa	6 (33.3)	1 (3.4)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (14.9)
linfadenectomia	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
linfadenectomia bilateral	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
prostatectomia radical	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
laparoscopica								
vigilancia Activa	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
vigilancia activa	7 (38.9)	2 (6.9)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (19.1)

- En función de los resultados, ¿el tratamiento alterno fue efectivo? Tabla 139.

Grupo de análisis principal

V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
		2 (.) 1 (5.6)	13 (.) 0 (0.0)	3 (.) 0 (0.0)	6 (.) 0 (0.0)	4 (.) 0 (.)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	15 (.) 1 (2.1)
	FALSO								
	NA	16 (88.9)	22 (75.9)	16 (76.2)	6 (75.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (80.9)
	VERDADERO	1 (5.6)	7 (24.1)	5 (23.8)	2 (25.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (17.0)
Grupo de análisis por protocolo									
V O		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
		2 (.) 1 (6.3)	10 (.) 0 (0.0)	3 (.) 0 (0.0)	4 (.) 0 (0.0)	3 (.) 0 (.)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	12 (.) 1 (2.4)
	FALSO								
	NA	15 (93.8)	19 (76.0)	14 (77.8)	5 (71.4)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (82.9)
	VERDADERO	0 (0.0)	6 (24.0)	4 (22.2)	2 (28.6)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (14.6)

5.2.2.5. Resultado del estudio por visita. Tabla 140.

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
		16 (80.0)	25 (59.5)	9 (37.5)	12 (85.7)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (66.1)
	Se necesita seguimiento								
	TP	1 (5.0)	17 (40.5)	15 (62.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (29.0)
	FP	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
		14 (82.4)	1 (3.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (34.9)
	TN								
	TP	0 (0.0)	15 (57.7)	2 (20.0)	9 (75.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (34.9)
	FN	0 (0.0)	7 (26.9)	5 (50.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (16.3)
	Se necesita seguimiento	1 (5.9)	2 (7.7)	1 (10.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.0)
	FP	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
	NA	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
	Se necesita más información	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
V12 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
		0 (0.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
	TP								
	NA	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

Grupo de análisis por protocolo									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53	
	Se necesita seguimiento	14 (77.8)	20 (57.1)	8 (38.1)	9 (81.8)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (64.2)
	TP	1 (5.6)	15 (42.9)	13 (61.9)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (30.2)
V60	FP	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)
	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36	
	TN	13 (86.7)	1 (4.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (38.9)
V120	TP	0 (0.0)	11 (52.4)	2 (22.2)	6 (66.7)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (30.6)
	FN	0 (0.0)	6 (28.6)	4 (44.4)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.7)
	Se necesita seguimiento	1 (6.7)	2 (9.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)
	NA	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
V600	Se necesita más información	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
	TP	0 (0.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
V1200	NA	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

- ¿Fue la visita señalada la última visita para el paciente? Tabla 141

Grupo de análisis principal									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62	
	No	16 (80.0)	25 (59.5)	9 (37.5)	12 (85.7)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (66.1)
	Si	4 (20.0)	17 (40.5)	15 (62.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (33.9)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43	
	No	2 (11.8)	3 (11.5)	2 (20.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.6)
	Si	15 (88.2)	23 (88.5)	8 (80.0)	11 (91.7)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (88.4)
V1200	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
	No	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	Si	0 (0.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)

Grupo de análisis por protocolo								
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	No Si	14 (77.8) 4 (22.2)	20 (57.1) 15 (42.9)	8 (38.1) 13 (61.9)	9 (81.8) 2 (18.2)	3 (100.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	34 (64.2) 19 (35.8)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	No Si	2 (13.3) 13 (86.7)	3 (14.3) 18 (85.7)	2 (22.2) 7 (77.8)	1 (11.1) 8 (88.9)	0 (0.0) 3 (100.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	5 (13.9) 31 (86.1)
V12 0	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	No Si	1 (100.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 2 (100.0)	0 (0.0) 1 (100.0)	0 (0.0) 1 (100.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (33.3) 2 (66.7)

En el caso de no ser la histología el patrón de referencia, ¿cuál fue la clasificación tras el seguimiento clínico) Tabla 142

Grupo de análisis principal								
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	Missing NA Positivo	16 (.) 4 (100.0) 0 (0.0)	25 (.) 11 (64.7) 6 (35.3)	9 (.) 11 (73.3) 4 (26.7)	12 (.) 0 (0.0) 2 (100.0)	4 (.) 0 (.) 0 (.)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	41 (.) 15 (71.4) 6 (28.6)
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	Missing NA Negativo Positivo	2 (.) 0 (0.0) 13 (86.7) 2 (13.3)	3 (.) 2 (8.7) 4 (17.4) 17 (73.9)	2 (.) 0 (0.0) 1 (12.5) 7 (87.5)	1 (.) 2 (18.2) 1 (9.1) 8 (72.7)	0 (.) 0 (0.0) 2 (50.0) 2 (50.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	5 (.) 2 (5.3) 17 (44.7) 19 (50.0)
V12 0	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	Missing Positivo	1 (.) 0 (.)	0 (0.0) 2 (100.0)	0 (.) 1 (100.0)	0 (.) 1 (100.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (.) 2 (100.0)
Grupo de análisis por protocolo								

VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
Missing		14 (.)	20 (.)	8 (.)	9 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (.)
NA		4 (100.0)	10 (66.7)	10 (76.9)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (73.7)
Positivo		0 (0.0)	5 (33.3)	3 (23.1)	2 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (26.3)

V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
Missing		2 (.)	3 (.)	2 (.)	1 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (.)
NA		0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
Negativo		12 (92.3)	3 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (48.4)
Positivo		1 (7.7)	14 (77.8)	6 (85.7)	7 (87.5)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (48.4)

V12 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
Missing		1 (.)	0 (0.0)	0 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (.)
Positivo		0 (.)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)

- ¿Se consideró que el paciente tenía diseminación loco-regional en el seguimiento clínico? Tabla 143

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
Missing		16 (.)	25 (.)	9 (.)	12 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (.)
FALSO		0 (0.0)	3 (17.6)	1 (6.7)	2 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)
NA		4 (100.0)	11 (64.7)	11 (73.3)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (71.4)
VERDADERO		0 (0.0)	3 (17.6)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)

V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
Missing		2 (.)	3 (.)	2 (.)	1 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (.)
FALSO		2 (13.3)	9 (39.1)	1 (12.5)	8 (72.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (28.9)
NA		13 (86.7)	6 (26.1)	1 (12.5)	3 (27.3)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (50.0)
VERDADERO		0 (0.0)	8 (34.8)	6 (75.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (21.1)

V12 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
Missing		1 (.)	0 (0.0)	0 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (.)
FALSO		0 (.)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
VERDADERO		0 (.)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)

Grupo de análisis por protocolo									
---------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	Missing	14 (.)	20 (.)	8 (.)	9 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (.)
	FALSO	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
	NA	4 (100.0)	10 (66.7)	10 (76.9)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (73.7)
	VERDADERO	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	Missing	2 (.)	3 (.)	2 (.)	1 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (.)
	FALSO	1 (7.7)	8 (44.4)	1 (14.3)	7 (87.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (29.0)
	NA	12 (92.3)	4 (22.2)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (51.6)
	VERDADERO	0 (0.0)	6 (33.3)	5 (71.4)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (19.4)
V120		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	Missing	1 (.)	0 (0.0)	0 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (.)
	FALSO	0 (.)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
	VERDADERO	0 (.)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)

- ¿Se consideró que el paciente presentaba diseminación a distancia en el seguimiento clínico? Tabla 144

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	Missing	16 (.)	25 (.)	9 (.)	12 (.)	4 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (.)
	FALSO	0 (0.0)	4 (23.5)	4 (26.7)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)
	NA	4 (100.0)	11 (64.7)	11 (73.3)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (71.4)
	VERDADERO	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	Missing	2 (.)	3 (.)	2 (.)	1 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (.)
	FALSO	2 (13.3)	6 (26.1)	5 (62.5)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (21.1)
	NA	13 (86.7)	6 (26.1)	1 (12.5)	3 (27.3)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (50.0)
	VERDADERO	0 (0.0)	11 (47.8)	2 (25.0)	7 (63.6)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (28.9)
V120		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	Missing	1 (.)	0 (0.0)	0 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (.)
	FALSO	0 (.)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
	VERDADERO	0 (.)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
Grupo de análisis por protocolo									

VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	Missing	14 (.)	20 (.)	8 (.)	9 (.)	3 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (.)
	FALSO	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)
	NA	4 (100.0)	10 (66.7)	10 (76.9)	0 (0.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (73.7)
	VERDADERO	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	Missing	2 (.)	3 (.)	2 (.)	1 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (.)
	FALSO	1 (7.7)	5 (27.8)	4 (57.1)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (19.4)
	NA	12 (92.3)	4 (22.2)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (51.6)
	VERDADERO	0 (0.0)	9 (50.0)	2 (28.6)	6 (75.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (29.0)
V12 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	Missing	1 (.)	0 (0.0)	0 (.)	0 (.)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (.)
	FALSO	0 (.)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
	VERDADERO	0 (.)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)

5.2.2.6. Impacto clínico de la PET-18FCH

Los diferentes objetivos del estudio pivotan alrededor del concepto de que la prueba PET con 18FCH proporciona un beneficio a los pacientes con recidiva bioquímica de cáncer de próstata y supone una estrategia que mejora la individualización de la terapia y mejora la expectativa de tratamiento.

- ¿Ha cambiado la estadificación de la enfermedad? Tabla 145

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	FALSO	4 (20.0)	3 (7.1)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (11.3)
	NA	15 (75.0)	22 (52.4)	10 (41.7)	9 (64.3)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (59.7)
	VERDADERO	1 (5.0)	17 (40.5)	11 (45.8)	5 (35.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (29.0)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	FALSO	15 (88.2)	4 (15.4)	1 (10.0)	2 (16.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (44.2)
	NA	2 (11.8)	3 (11.5)	2 (20.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.6)
	VERDADERO	0 (0.0)	19 (73.1)	7 (70.0)	9 (75.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (44.2)

V12 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	VERDADERO	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Grupo de análisis por protocolo									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53
	FALSO NA VERDADERO	3 (16.7) 14 (77.8) 1 (5.6)	2 (5.7) 19 (54.3) 14 (40.0)	2 (9.5) 9 (42.9) 10 (47.6)	0 (0.0) 8 (72.7) 3 (27.3)	0 (0.0) 2 (66.7) 1 (33.3)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	5 (9.4) 33 (62.3) 15 (28.3)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36
	FALSO NA VERDADERO	13 (86.7) 2 (13.3) 0 (0.0)	3 (14.3) 3 (14.3) 15 (71.4)	1 (11.1) 2 (22.2) 6 (66.7)	1 (11.1) 1 (11.1) 7 (77.8)	1 (33.3) 0 (0.0) 2 (66.7)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	16 (44.4) 5 (13.9) 15 (41.7)
V12 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	VERDADERO	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)

- ¿Supuso un cambio en el manejo terapéutico del paciente? Tabla 146

Grupo de análisis principal									
VO		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
	FALSO NA VERDADERO	3 (15.0) 16 (80.0) 1 (5.0)	1 (2.4) 22 (52.4) 19 (45.2)	1 (4.2) 10 (41.7) 13 (54.2)	0 (0.0) 9 (64.3) 5 (35.7)	0 (0.0) 3 (75.0) 1 (25.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	4 (6.5) 38 (61.3) 20 (32.3)
V60		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 17	N= 26	N= 10	N= 12	N= 4	N= 0	N= 0	N= 43
	FALSO NA VERDADERO	15 (88.2) 2 (11.8) 0 (0.0)	5 (19.2) 3 (11.5) 18 (69.2)	2 (20.0) 2 (20.0) 6 (60.0)	2 (16.7) 1 (8.3) 9 (75.0)	1 (25.0) 0 (0.0) 3 (75.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0) 0 (0.0)	20 (46.5) 5 (11.6) 18 (41.9)
V12 0		no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
		N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3
	VERDADERO	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)

Grupo de análisis por protocolo									
VO	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 18	N= 35	N= 21	N= 11	N= 3	N= 0	N= 0	N= 53	
	FALSO	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	
	NA	15 (83.3)	19 (54.3)	9 (42.9)	8 (72.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	34 (64.2)	
	VERDADERO	1 (5.6)	16 (45.7)	12 (57.1)	3 (27.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	17 (32.1)	
V60	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 15	N= 21	N= 9	N= 9	N= 3	N= 0	N= 0	N= 36	
	FALSO	13 (86.7)	4 (19.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	17 (47.2)	
	NA	2 (13.3)	3 (14.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.9)	
	VERDADERO	0 (0.0)	14 (66.7)	5 (55.6)	7 (77.8)	2 (66.7)	0 (0.0)	14 (38.9)	
V12 0	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total	
	N= 1	N= 2	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 3	
	VERDADERO	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	

3.2.3. ANALISIS DE SEGURIDAD

El objetivo 9 del estudio pretendía analizar la seguridad del radiotrazador a estudio (COLTRACER) y refrendar el concepto bien descrito en la literatura de la completa seguridad en la utilización del mismo. Se recogieron todos los posibles eventos adversos relacionados con las diferentes pruebas del estudio.

Se registró un único evento adverso en relación con un paciente que sufrió un episodio leve de alopecia grado 1, 138 días tras la realización de la prueba PET.

- Incidencia de acontecimientos adversos. Tabla 147.

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
No	20 (100.0)	41 (97.6)	24 (100.0)	13 (92.9)	4 (100.0)	18 (100.0)	27 (100.0)	106 (99.1)
Si	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

- Incidencias de acontecimientos adversos relacionados. Tabla 148.

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
No	20 (100.0)	42 (100.0)	24 (100.0)	14 (100.0)	4 (100.0)	18 (100.0)	27 (100.0)	107 (100.0)

- Incidencia de acontecimientos adversos graves. Tabla 149.

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
No	20 (100.0)	42 (100.0)	24 (100.0)	14 (100.0)	4 (100.0)	18 (100.0)	27 (100.0)	107 (100.0)

- AAs por sistema Orgánico (MedDRA). Tabla 150.

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 18	N= 27	N=107
Skin and subcutaneous tissue disorders / Alopecia	20 (.) 0 (.)	41 (.) 1 (100.0)	24 (.) 0 (.)	13 (.) 1 (100.0)	4 (.) 0 (.)	18 (.) 0 (.)	27 (.) 0 (.)	106 (.) 1 (100.0)

5.3. RESULTADOS POR OBJETIVOS

5.3.1. OBJETIVO PRIMARIO

El objetivo primario de este estudio era evaluar el RENDIMIENTO DIAGNOSTICO (*sensibilidad y especificidad*) de la PET-TC con 18F-FCH en la demostración de la recidiva clínica del cáncer de próstata en pacientes con recidiva bioquímica que han sido sometidos a tratamiento primario radical, empleando como patrón de referencia la histología de las lesiones (ocasionalmente con seguimiento clínico). En la tabla 51 de este resumen de resultados podemos observar la tabla que muestra los resultados en lo concerniente a la sensibilidad y especificidad obtenidos.

El análisis estadístico reveló que los valores de sensibilidad y especificidad a nivel de paciente de la PET son, respectivamente 83.3% y 70.0%, con una región de confianza rectangular definida por los límites 70.4% para la sensibilidad y 47.0%.

- Tabla 53. Sensibilidad y especificidad de la prueba PET con 18FCH

GRUPO DE ANALISIS PRINCIPAL		GRUPO DE ANALISIS POR PROTOCOLO	
Especificidad de la prueba PET a nivel de paciente (intervalo de confianza unilateral al 97,5%)			
Binomial Proportion for ResltPET = Negativo		Binomial Proportion for ResltPET = Negativo	
Proportion	0.7000	Proportion	0.7222
ASE	0.1025	ASE	0.1056
97.5% Lower Conf Limit	0.4703	97.5% Lower Conf Limit	0.4856
97.5% Upper Conf Limit	0.9297	97.5% Upper Conf Limit	0.9589
Sensibilidad de la prueba PET a nivel de paciente (intervalo de confianza unilateral al 97,5%)			
Tabla 65			
Binomial Proportion for ResltPET = Positivo		Binomial Proportion for ResltPET = Positivo	
Proportion	0.8333	Proportion	0.8286
ASE	0.0575	ASE	0.0637
97.5% Lower Conf Limit	0.7044	97.5% Lower Conf Limit	0.6858
97.5% Upper Conf Limit	0.9622	97.5% Upper Conf Limit	0.9714

5.3.2. Objetivo secundario 1.

Dicho objetivo consistía en evaluar el rendimiento diagnóstico (sensibilidad y especificidad) con PET-TC con 18F-FCH en la demostración de la recidiva clínica del cáncer de próstata en dos localizaciones (recidiva clínica loco-regional y recidiva clínica a distancia), en pacientes con

recidiva bioquímica que han sido sometidos a tratamiento primario radical.

Evalúa la demostración por separado de la recidiva clínica loco-regional (región pélvica, N) y a distancia (M), considerando éstas como unidad de análisis. De este modo, algunos sujetos podrán proporcionar observaciones tanto para la TPF (True Positive Fraction o sensibilidad) como para la FPF (False Positive Fraction o especificidad), dando lugar a datos correlacionados. Por este motivo, además de calcular los *estimadores empíricos* para TPF y FPF a nivel de situación clínica, se han empleado ecuaciones de estimación generalizadas para datos correlacionados, que proporcionarán *estimadores corregidos*.

SITUACION N	
<i>Sensibilidad N</i>	<i>Especificidad N</i>
82,1%	82,4%

SITUACION M	
<i>Sensibilidad M</i>	<i>Especificidad M</i>
88,9%	86,4%

5.3.3. Objetivo secundario 2.

Persigue evaluar el impacto de la PET-TC sobre el razonamiento diagnóstico presentando la proporción de sujetos en los que se modificaron el estadio (según la escala TNM de estadificación de tumores malignos) y/o el manejo terapéutico.

La proporción de sujetos que **modificaron el estadio** según la escala TNM de estadificación de tumores malignos tras la realización de la PET basal se muestra en la tabla siguiente (extracto con la visita 0 del grupo de análisis principal de la tabla 145, ver visitas V60 y V120)

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
FALSO	4 (20.0)	3 (7.1)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (11.3)
NA	15 (75.0)	22 (52.4)	10 (41.7)	9 (64.3)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (59.7)
VERDADERO	1 (5.0)	17 (40.5)	11 (45.8)	5 (35.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (29.0)

La proporción de sujetos que **modificaron el manejo terapéutico** tras la realización de la PET basal se muestra en esta tabla, extracto con la visita 0 del grupo de análisis principal de la tabla 146 (ver visitas V60 y V120):

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
FALSO	3 (15.0)	1 (2.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)
NA	16 (80.0)	22 (52.4)	10 (41.7)	9 (64.3)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (61.3)
VERDADERO	1 (5.0)	19 (45.2)	13 (54.2)	5 (35.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (32.3)

Del total de 62 pacientes en el grupo de análisis principal, al final del estudio empeoran su clasificación 30 (48.4%), el cambio es desconocido en 29 (46.8%), se mantienen en su mismo estadiaje 2 (3.2%), y mejora 1 (1.7%). De los 42 pacientes del grupo de análisis principal con una recidiva clínica confirmada, empeoran en la clasificación TNM 27 (64.3%), el cambio es desconocido en 12 (28.6%), se mantiene su mismo estadio en 2 (4.8%) y mejora 1 (2.4%). De los 20 pacientes sin recidiva clínica, el cambio es desconocido en 17 (85.0%) y empeoran 3 (15.0%). La proporción de empeoramientos es mucho mayor entre los pacientes con recidiva clínica confirmada (48.4%) que en los pacientes sin recidiva clínica (15.0%), lo que va en favor de la validez diagnóstica de la PET.

5.3.4. Objetivo secundario 3

Evaluar el rendimiento diagnóstico de la TC con contraste (intravenoso y oral) como prueba aislada, así como en términos relativos frente a la PET-TC con 18F-FCH, en la demostración de la recidiva clínica del cáncer de próstata en pacientes con recidiva bioquímica.

- Estimadores empíricos para sensibilidad y especificidad de la TC con contraste.
Tabla 77.

GRUPO DE ANALISIS PRINCIPAL		GRUPO DE ANALISIS POR PROTOCOLO	
Especificidad de la prueba TC con contraste a nivel de paciente (intervalo de confianza unilateral al 97,5%)			
Binomial Proportion for ResltTC = Negativo		Binomial Proportion for ResltTC = Negativo	
Proportion	0.7500	Proportion	0.7778
ASE	0.0968	ASE	0.0980
97.5% Lower Conf Limit	0.5330	97.5% Lower Conf Limit	0.5581
97.5% Upper Conf Limit	0.9670	97.5% Upper Conf Limit	0.9974
Sensibilidad de la prueba TC con contraste a nivel de paciente (intervalo de confianza unilateral al 97,5%) Tabla 65			

Binomial Proportion for ResltTC = Positivo		Binomial Proportion for ResltTC = Positivo	
Proportion	0.5238	Proportion	0.5429
ASE	0.0771	ASE	0.0842
97.5% Lower Conf Limit	0.3511	97.5% Lower Conf Limit	0.3541
97.5% Upper Conf Limit	0.6965	97.5% Upper Conf Limit	0.7316

Los resultados tabulados para PET y TC se muestran en la siguiente tabla:

PET-18FCH	
<i>Sensibilidad N</i>	<i>Especificidad N</i>
52,4%	75%

TC con Contraste	
<i>Sensibilidad M</i>	<i>Especificidad M</i>
83,3%	70%

La Sensibilidad relativa (TC/PET) es $e^{(\beta_1 D)} = 62.9\%$ (la sensibilidad de la TC es peor que la de la PET para detectar una recidiva clínica, de modo que la de la TC es solo un 62.9% de la sensibilidad de la PET). También se puede calcular la proporción relativa de falsos positivos (TC/PET) como $e^{(\beta_1 \text{ noD})} = 83.3\%$. Es decir, la proporción de falsos positivos es menor con la TC que con la PET, siendo la primera un 83.3% de la segunda. Esto indica que la especificidad de la PET para descartar la recidiva clínica es peor que la de la TC. El cociente de las especificidades calculadas con el modelo nos da que la especificidad de la PET es un 93.3% ($0.70/0.75$) de la especificidad de la TC.

5.3.5. Objetivos secundarios 4 y 5.

Evaluar el rendimiento diagnóstico de la RM y la GO como pruebas aisladas, así como en términos relativos frente a la PET-TC con 18F-FCH, en la demostración de la recidiva clínica del cáncer de próstata en pacientes con recidiva bioquímica.

No aplica debido a los pocos casos en los que se realizó la RMN y la GO.

5.3.6. Objetivo secundario 6.

Evaluar el rendimiento diagnóstico de la PET-TC en términos de utilidad de la prueba (valores predictivos, positivo y negativo) en la detección de la recidiva clínica a nivel individual y para las dos localizaciones (loco-regional y a distancia) y comparación con la TC con contraste.

Se calcularon primero los *estimadores empíricos para el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN)*:

- **Valores del PET-18FCH**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
Negativo	14 (70.0)	7 (16.7)	5 (20.8)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (33.9)
Positivo	6 (30.0)	35 (83.3)	19 (79.2)	12 (85.7)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (66.1)

VPP	VPN
Valor Predictivo Positivo = $(35) / (35 + 6) = 85.4\%$	Valor Predictivo negativo = $(14) / (14 + 7) = 66.7\%$
Binomial Proportion for VPP Proportion 0.8537 ASE 0.0552 97.5% Lower Conf Limit 0.7299 97.5% Upper Conf Limit 0.9774	Binomial Proportion for VPN Proportion 0.6667 ASE 0.1029 97.5% Lower Conf Limit 0.4361 97.5% Upper Conf Limit 0.8972

- **Valores para TC con contraste**

	no D	D	DN	DM	DNM	Datos perdidos	No clasificable	Total
	N= 20	N= 42	N= 24	N= 14	N= 4	N= 0	N= 0	N= 62
Negativo	15 (75.0)	20 (47.6)	15 (62.5)	3 (21.4)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (56.5)
Positivo	5 (25.0)	22 (52.4)	9 (37.5)	11 (78.6)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (43.5)

VPP	VPN
Valor Predictivo Positivo = $(22) / (2 + 22) = 81,5\%$	Valor Predictivo negativo = $(15) / (15 + 20) = 42,9\%$

Binomial Proportion for VPP		Binomial Proportion for VPN	
Proportion	0.8148	Proportion	0.4286
ASE	0.0748	ASE	0.0836
97.5% Lower Conf Limit	0.6473	97.5% Lower Conf Limit	0.2411
97.5% Upper Conf Limit	0.9824	97.5% Upper Conf Limit	0.6161

- Razón de valores predictivos de TC con contraste sobre PET con 18FCH

Razón de valores predictivos positivos de la TC sobre la PET	Razón de valores predictivos negativos de la TC sobre la PET
rVPP (TC/PET) = 0.8148 / 0.8537=0.9544	rVPN (TC/PET) = 0.4286 / 0.6667=0.6429
Binomial Proportion for VPP Proportion 0.8148 ASE 0.0748 97.5% Lower Conf Limit 0.6473 97.5% Upper Conf Limit 0.9824	Binomial Proportion for VPN Proportion 0.4286 ASE 0.0836 97.5% Lower Conf Limit 0.2411 97.5% Upper Conf Limit 0.6161

Análisis de modelo de regresión	
rVPN (TC/PET) e^{α_2} 0.6429 Nota: α_2 : Estimate de test	rVPP (TC/PET) $e^{\alpha_2 + \alpha_3}$ 0.9545 Nota: α_2 : Estimate de test y α_3 : Estimate de res0*test

Puede comprobarse que, tanto en los cálculos crudos a través de la tabla de frecuencias que figura al inicio de este apartado como con los coeficientes de los modelos de regresión, los valores predictivos positivo y negativo son mejores con la PET que con la TC para la prevalencia de recidivas clínicas ($42/62 = 67.7\%$) observada en esta muestra. El valor predictivo positivo de la TC es un 95.5% del valor predictivo positivo de la PET, y el valor predictivo negativo de la TC es un 64.3% del valor predictivo negativo de la PET.

5.3.7. Objetivo secundario 7.

Evaluar la influencia sobre el rendimiento diagnóstico de la PET-TC con 18F-FCH de los siguientes parámetros: nivel de PSA sérico en el momento de la prueba, tiempo de duplicación (“doubling time”) del PSA, la velocidad del PSA, tipo de tratamiento primario radical (prostatectomía radical, radioterapia externa o braquiterapia), tipo de patrón de referencia

(histología o seguimiento clínico) y situación clínica (recidiva clínica: loco-regional, a distancia, o ambas). Evaluar el umbral de detección de la PET-TC con 18F-FCH.

Para lo cual se realizan dos modelos: Uno para sensibilidad y otro para especificidad. No se realiza un modelo conjunto porque en el componente de sanos (20 pacientes sin recidiva clínica) no se dieron todas las combinaciones entre las variables tipo de tratamiento primario (cirugía vs. radioterapia) y tipo de patrón de referencia para la evaluación de la recidiva (histología vs. seguimiento clínico) y la variable resultado de la PET. En particular, entre estos 20 pacientes no se produjo ningún positivo en la PET entre los tratados con cirugía o confirmados con histología. Como alternativa, se evalúa un modelo por separado con todas las covariables previstas para la sensibilidad en la submuestra de 62 pacientes con recidiva bioquímica y un modelo por separado con la covariable tipo de situación clínica (loco-regional vs. metástasis a distancia) para la especificidad. Los valores de PSA también fueron excluidos de este último modelo debido igualmente a problemas de identificabilidad (al contener esta submuestra únicamente 20 casos, la variable continua que informa de la concentración de PSA no resulta identificable).

Modelo 1: Evaluación de la sensibilidad (sólo en el grupo D de ‘Enfermos’)

- La variable respuesta fue el resultado de la PET (0=Negativo; 1=Positivo).
- El tiempo de duplicación y la velocidad del PSA se descartan del modelo por el elevado número de datos *missing*. El nivel de PSA sérico en el momento de la prueba es una variable cuantitativa (*PSAVstNx*).
- El tipo de tratamiento primario radical (prostatectomía radical, radioterapia externa o braquiterapia) es una variable categórica (*tratprim_*) que vale: 0= Cirugía: prostatectomía radical; 1= Radioterapia externa o Braquiterapia intersticial (1 caso).
- El tipo de patrón de referencia (histología o seguimiento clínico). Es una variable categórica (*typo_histo*) que vale: 0= Análisis histológico para cada una de las lesiones identificadas con las técnicas de imagen; 1= Seguimiento clínico.
- La situación clínica (recidiva clínica: loco-regional, a distancia, o ambas). Es una variable categórica (*sit_n*) que vale: 0= Loco-regional; 1= A distancia.

Sensibilidad	
Grupo	Valor
Patrón Ref. histológico. Situación loco-regional y media de PSA	86,8%
Patrón Ref. histológico. Situación a distancia y media de PSA	95,1%
Patrón Ref. Seguimiento clínico. Situación loco-regional y media de PSA	75,8%

Patrón Ref. Seguimiento clínico. Situación a distancia y media de PSA	83,0%
Incrementos de PSA en 1 ng/ml suponen un aumento de la sensibilidad de 1,5%	

Modelo 2: Evaluación de la especificidad (sólo en el grupo no D de ‘Sanos’)

- La variable respuesta es el resultado de la PET (0=Negativo; 1=Positivo).
- Tipo de tratamiento primario radical (prostatectomía radical, radioterapia externa o braquiterapia). Es una variable categórica (*tratprim_*) que vale: 0= Cirugía: prostatectomía radical; 1= Radioterapia externa o Braquiterapia intersticial (1 caso).
- No intervienen en el modelo debido a los motivos expuestos al comienzo de este apartado. Nivel de PSA sérico en el momento de la prueba. Es una variable cuantitativa (*PSAVstNx*).
- Tipo de patrón de referencia (histología o seguimiento clínico). Es una variable categórica (*typo_histo*) que vale: 0= Análisis histológico para cada una de las lesiones identificadas con las técnicas de imagen; 1= Seguimiento clínico.
- Situación clínica (recidiva clínica: loco-regional, a distancia, o ambas). Es una variable categórica (*sit_n*) que vale: 0= Loco-regional; 1= A distancia.

Especificidad	
Grupo	Valor
Tratamiento primario radical: prostatectomía radical	68,7%
Tratamiento primario radical: Radioterapia externa o interna	75,0%

Puede comprobarse (modelo 1) que la sensibilidad de la PET es máxima (95.1%) cuando se empleó un patrón de referencia *histológico* y la recidiva fue *a distancia* (situación clínica M). Después se obtuvo un valor de sensibilidad de 86.8% cuando se empleó un patrón de referencia histológico y la recidiva fue loco-regional. Con el seguimiento clínico, la sensibilidad para las recidivas a distancia (situación clínica M) fue 83.0% y la sensibilidad para las recidivas loco-regionales fue 75.8%. Por tanto la PET fue más sensible cuando se comparó frente al patrón de referencia histológico que cuando se comparó con el patrón de referencia establecido por el ensayo terapéutico efectuado durante el seguimiento clínico. Los incrementos de la concentración de PSA se asociaron a incrementos de la sensibilidad, con aumentos estimados de 1.5% por cada ng/ml adicional.

En el modelo para la especificidad de la PET para descartar la recidiva clínica en situación de recidiva bioquímica se obtuvieron mayores valores cuando el tratamiento del tumor primario se hizo mediante radioterapia (75.0%) que cuando se hizo por cirugía (68.7%).

Modelo 3: Evaluación del umbral de detección de la PET-TC en función de la PSA

- La variable respuesta es el resultado de la PET (0=Negativo; 1=Positivo).
- El patrón de referencia D (0= 'Sanos'; 1= 'Enfermos').
- Nivel sérico de PSA. Es una variable categórica ordinal (*psacat*) que toma los valores 3= [no detectable,1 ng/ml], 2= [1-5 ng/ml] y 1= [>5 ng/ml].

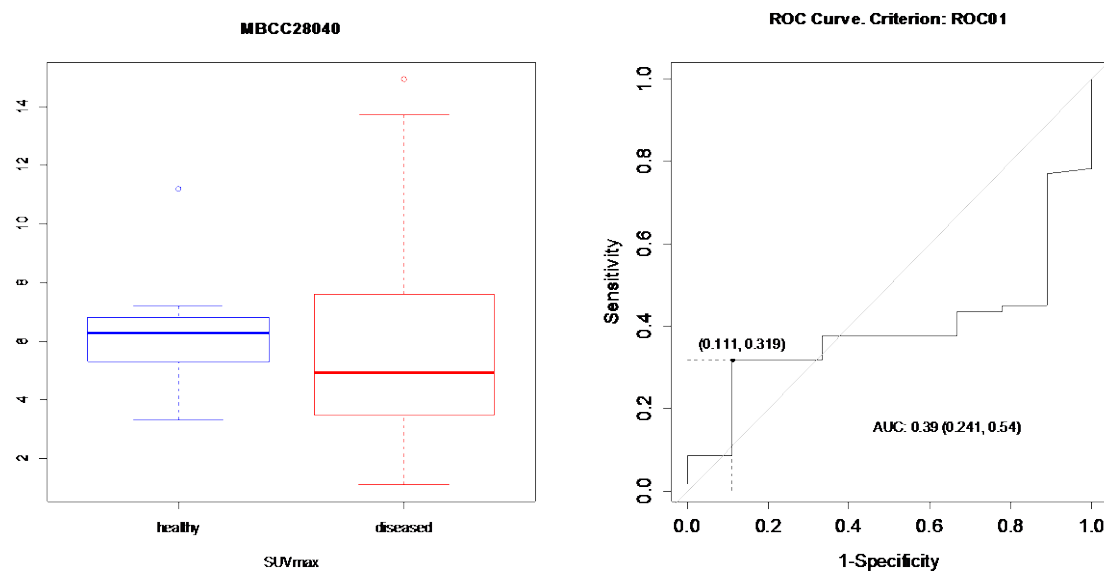
Sensibilidad	
Grupo	Valor
Nivel sérico de PSA 3 (no detectable – 1ng/ml)	61,2%
Nivel sérico de PSA 2 (1– 5ng/ml)	83%
Nivel sérico de PSA 1(>5ng/ml)	100%
Especificidad	
Grupo	Valor
Nivel sérico de PSA 3 (no detectable – 1ng/ml)	56%
Nivel sérico de PSA 2 (1– 5ng/ml)	56%
Nivel sérico de PSA 1(>5ng/ml)	27,3%

En el modelo combinado ponemos de relevancia que el rendimiento diagnóstico de la PET es óptimo cuando se tienen concentraciones de PSA en el intervalo [1-5 ng/ml], con valores estimados de 83.8% para la sensibilidad y 56.0% para la especificidad. En el intervalo más alto de concentraciones de PSA (≥ 5 ng/ml) la sensibilidad es máxima (100.0%) pero a expensas de una reducción notable de la especificidad (27.3%). Con las concentraciones más bajas de PSA (<1 ng/ml) la sensibilidad cae sensiblemente (61.2%) sin lograrse mejoras de la especificidad (se mantiene en 56.0%). Los valores de especificidad obtenidos en este modelo son comparativamente inferiores al valor crudo obtenido con los datos (70.0%). Esto es debido probablemente a problemas de identificabilidad del modelo debido al reducido tamaño del subgrupo de pacientes sin recidiva clínica (n = 20).

5.3.8. Objetivo secundario 8.

- *Parte 1:* Construir estimaciones empíricas de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic* o Curva Característica del Operador) del valor de *SUVmax* frente al patrón de referencia para cada lesión informada por la PET-TC y el patrón de referencia.

Este análisis se hace a nivel de paciente, puesto que no tenemos una evaluación individual de la respuesta a nivel de lesión. El patrón se considera *positivo* (“enfermo” para todas las lesiones de los pacientes con recidiva clínica confirmada) y *negativo* (“sano” para todas las lesiones de los pacientes con recidiva clínica descartada).



Puede comprobarse que el valor *SUVmax* de todas las lesiones no es un buen indicador de la recidiva clínica, porque la mediana en el grupo de los “sanos” es mayor que en el grupo de los “enfermos”. Como intuitivamente un mayor valor de captación debería relacionarse con mayor probabilidad de recidiva, la curva ROC correspondiente se ha calculado considerando esta dirección. Es decir, los que tienen un valor de *SUVmax* mayores deberían ser los “enfermos”. El área bajo la curva ROC calculada con estas premisas es inferior a 0.5, por lo tanto este marcador no es adecuado para diagnosticar la recidiva clínica. Este resultado hay que considerarlo con precaución, ya que el número de observaciones disponible es muy bajo (solo se dispone del valor de *SUVmax* de 78 lesiones en 39 pacientes, de los cuales solamente 6 fueron “sanos” (recidiva clínica descartada)).

- *Parte 2:* Calcular valores de correlación entre el valor de captación estándar máximo (*SUVmax: maximum Standardised Uptake Value*) de cada lesión y el nivel de PSA sérico en el momento de la prueba, el tiempo de duplicación (“*doubling time*”) del PSA y la velocidad del PSA.

Se descartaron de este análisis los parámetros tiempo de duplicación y velocidad de la PSA debido a la falta de valores válidos.

Pearson Correlation Coefficients, N = 78
Prob > |r| under H0: Rho=0

	SUVmax	psa
SUVmax	1.00000	0.54572
SUVmax		<.0001
psa	0.54572	1.00000
PSAVstNx	<.0001	

Existe correlación lineal positiva entre el nivel sérico de PSA y el índice SUVmax que se mide en cada lesión (coeficiente de Pearson=0.54572 entre 0 y 1). A mayores valores de PSA de partida, la PET-TC tiende a dar valores más altos del SUVmax. Con anterioridad se vio que mayores niveles de PSA se asociaron a aumentos de la sensibilidad de la PET. Debido a esta correlación positiva, cabría esperar que el SUVmax tuviese por tanto cierta validez diagnóstica para establecer la recidiva clínica, pero no fue el caso. Nuevamente hay que considerar estos resultados con precaución debido al reducido tamaño de la muestra (se dispone de información de únicamente 78 lesiones en 39 pacientes).

5.3.9.Objetivo secundario 9.

El objetivo 9 persigue la evaluación de la seguridad de la PET-TC con 18F-FCH. En el apartado 5.2.3. (tablas 147-150) se describe la ausencia de eventos adversos salvo un caso de alopecia leve a los 138 días de la prueba lo que confirma la seguridad de radiotrazador.

6. DISCUSION DEL ESTUDIO

En la literatura se encuentra evidencia más que sólida para justificar la utilización de [^{18}F]-Fluorocolina como radiotrazador en la prueba PET en el manejo diagnóstico de los pacientes con cáncer de próstata diagnosticados de recidiva bioquímica.

Cimitan *et al.* (2015) concluyeron que la utilización de radiotrazadores con colina marcada en uso clínico suponía un gran avance de la PET para los pacientes con CaP, ya que su sensibilidad global era mayor que la tradicional de la PET con [^{18}F]-FDG. La sensibilidad observada en este estudio, 1000 pacientes de 4 centros, fue del 97,6 % encontrándose en el extremo superior del intervalo publicado por Evagelista *et al.* en su revisión de 2016, con una sensibilidad agrupada de la PET/TAC con [^{18}F]-colina del 91,8 % (intervalo: 64,3 %-100 %).

A pesar de la evidencia inicial con la [^{11}C]-colina (de difícil y caro manejo ya que requiere que un centro con un ciclotrón e instalaciones de radioquímica o radiofarmacia), en Europa se ha popularizado el uso de la [^{18}F]-colina, que es más accesible por su mayor vida media y la facilidad de fabricación. De hecho, tras la introducción en el mercado francés de un radiotrazador con [^{18}F]-fluorocolina, varios países han autorizado su uso.

Hodolic *et al.* (2014) analizó el incremento de la demanda de PET/TAC con [^{18}F]-colina en dos centros de medicina nuclear independientes de Francia y Eslovenia desde que existían registros. El uso de PET/TAC con [^{18}F]-colina en lugar de GO, SPECT ósea o PET/TAC con [^{18}F]-FDG dio lugar a una proporción similar de pruebas positivas para metástasis óseas y a un descenso en la frecuencia de informes dudosos. El 51 % de las PET/TAC con [^{18}F]-colina se realizaron para la reestadificación de una recidiva conocida o para localizar una recidiva biológica oculta. En la serie se observó la relación descrita entre la frecuencia de resultados positivos y el nivel de PSA y la puntuación inicial en la escala de Gleason. Sin embargo, en la PET/TAC con [^{18}F]-colina se detectaron focos sospechosos en el 35 % de los pacientes con un nivel de PSA < 2 ng/ml y una puntuación inicial en la escala de Gleason menor o igual a 7.

En su revisión sistemática y metaanálisis de la bibliografía realizada por Evangelista *et al.* en 2013b se demostró la alta sensibilidad y especificidad para detectar las metástasis locorregionales o distantes después de prostatectomía radical definitiva o radioterapia de haz externo (EBRT) de la PET y la PET/TAC con [^{18}F]-colina o con [^{11}C]-colina (Evangelista *et al.*, 2013b). Los datos agrupados mostraron una sensibilidad del 85,6 % (IC del 95 %: 82,9 %-88,1 %) y una especificidad del 92,6 % (IC del 95 %: 90,1 %-94,6 %) en todos los sitios afectados (fosa prostática, ganglios linfáticos y hueso), una sensibilidad del 75,4 % (IC del 95 %: 66,9%-82,6%) y una especificidad del 82% (IC del 95 %: 68,6 %-91,4 %) para la recidiva en la fosa prostática, y una sensibilidad del 100 % (IC del 95 %: 90,5%-100%) y una especificidad del 81,8% (IC del 95 %: 48,2 %-97,7 %) para las metástasis en los ganglios linfáticos.

Considerando los artículos que se referían exclusivamente a la [^{18}F]-colina desde el primer estudio de 2005 hasta junio del 2016, los datos publicados indican que la PET/TAC con [^{18}F]-colina tiene una sensibilidad del 41–100 %, una especificidad del 57–100 % y una precisión del 84–95 % en la reestadificación del cáncer de próstata por paciente (Schmid *et al.*, 2005; Cimitan *et al.*, 2006; Heinisch *et al.*, 2006; Veas *et al.*, 2007; Husarik *et al.*, 2008; Pelosi *et al.*, 2008; Beheshti *et al.*, 2009; Mc.Carthy *et al.*, 2009; Schillaci *et al.*, 2012; Kwee *et al.*, 2012; Graute *et al.*, 2012; Panebianco *et al.*, 2012; Marzola *et al.*, 2013; Tilki *et al.*, 2013; Detti *et al.*, 2013; Beheshti *et al.*, 2013; Osmonorv *et al.*, 2014; Lepinoy *et al.*, 2014; Piccardo *et al.*, 2014; Rodado-Marina *et al.*, 2015; Simone *et al.*, 2015).

Nuestro estudio, un ensayo clínico de fase III confirmatorio, prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado, no controlado, comparativo frente al estándar válido de la histología o el seguimiento clínico, contó con un total de 107 pacientes diagnosticados de recidiva bioquímica de cáncer de próstata tratados previamente de manera radical con el fin de evaluar el rendimiento diagnóstico de la PET con 18F-colina, su eficacia respecto a las pruebas estándar, la capacidad de variar el enfoque terapéutico y su perfil de seguridad. En lo concerniente a su capacidad de diagnóstico por paciente, los resultados de nuestro estudio mostraron una sensibilidad de 83.3% y una especificidad de 70.0%, que se encuentra entre los límites de los valores obtenidos en el metaanálisis de Evangelista *et al.* (2013b). Cuando evaluamos la sensibilidad y especificidad por regiones, la sensibilidad y especificidad de la prueba en nuestra serie fueron respectivamente de 82,1% y 82,4% para la recidiva loco-regional y de 88,9% y 86,4% para la recidiva a distancia, lo que concuerda perfectamente con los datos obtenidos en la revisión bibliográfica.

La comprobación de los resultados se hizo en base a la comparación con el estándar histológico y, cuando éste no fue posible, mediante seguimiento clínico. Los valores de sensibilidad de la prueba PET con 18FCH en el subgrupo de pacientes en los que se realizó comprobación anatomopatológica se demostraron mayores que cuando se comparaba con el seguimiento clínico (95,1% en recidiva a distancia y 86,8% en la recidiva loco-regional VS 83,0% y 75,8% respectivamente), lo que puede poner de relevancia una discreta incertidumbre del diagnóstico de certeza de éstos últimos. En la literatura, la mayoría de los artículos centra sus afirmaciones en el juicio clínico basado en Técnicas de imagen convencional y seguimiento. En su metaanálisis de 2013, Von Eyben y Kairemo, ponen de relevancia que solamente 11 estudios hasta la fecha habían comparado los resultados de las pruebas PET usando la confirmación histológica como *Gold Standard* (Von Eyben y Kairemo, 2013). Los resultados obtenidos en su revisión, respecto a los valores predictivos de la prueba, se resumen en la siguiente tabla:

Valores diagnósticos	Valores obtenidos (95% IC; N=609)	Inconsistencia (I^2 ; %)
----------------------	--------------------------------------	-----------------------------

Sensibilidad	0,59 (0,51 – 0,66)	78,9
Especificidad	0,92 (0,89 – 0,94)	44,6
VPP	0,70	
VPN	0,85	
Ratio de Probabilidad Positiva	6,86 (4,23 – 11,12)	29,0
Ratio de Probabilidad Negativa	0,45 (0,28 – 0,73)	84,4
Odds Ratio Diagnóstica	19,17 (8,39 – 43,79)	43,8

Los valores predictivos positivo y negativo en nuestro estudio (ver resultados Objetivo 6), 85,4 y 66,7 respectivamente, presentan ligeras diferencias con las obtenidas previamente en la literatura, probablemente debidas a las variaciones relacionadas con la muestra pero aporta datos sólidos y consistentes con la utilidad de la PET en la detección de las recidivas de cáncer de próstata.

La gran ventaja que ofrece, a priori, la PET con¹⁸FCH respecto a las pruebas de Imagen Convencionales, es la capacidad de detectar con precisión en un solo paso recidivas loco-regionales y a distancia. No se dispone de cifras precisas para la sensibilidad y la especificidad de los métodos de imagen convencionales para la evaluación del cáncer de próstata, que principalmente serían la TC, la RM, la gammagrafía ósea (GO) y la ecografía (ultrasonografía). En este sentido la literatura está llena de controversia y los datos disponibles de la exactitud diagnóstica de las técnicas de imagen convencionales en el cáncer de próstata son desalentadores rondando en muchos de los artículos en tasas de detección de recidiva tumoral tras tratamiento primario del 5-10% (Rodado-Marina et al, 2015).

La recidiva local se puede diagnosticar mediante la TC con una sensibilidad moderada (36%), mientras que la RM con sonda endorrectal proporciona una mayor sensibilidad (75-97%) (Hricak et al. 2007; Pinto et al. 2011). La afectación ganglionar se detecta con una sensibilidad moderada con RM (sensibilidad: 73%, especificidad: 77%), mientras en la valoración de la sensibilidad con TC se han encontrado resultados muy variables (sensibilidad: 16-78%, especificidad: 100%) (Hricak et al. 2007; Pinto et al. 2011). La GO permite el diagnóstico de metástasis óseas con sensibilidad de moderada a alta (70-92%) cuando los niveles de PSA aumentan por encima de valores de 15 a 20 ng/mL (Hricak et al. 2007; Pinto et al. 2011). La especificidad del escáner óseo, sin embargo, es inferior a su sensibilidad (especificidad: 57-82%), dado el elevado número de falsos positivos en la prueba (Hricak et al. 2007; Pinto et al. 2011).

Hasta ahora, las técnicas de imagen convencionales estaban limitadas a la hora de detectar enfermedad metastásica o recurrente. Además es necesario realizar varias pruebas para poder identificar las posibles regiones afectadas (diseminación loco-regional o a distancia). Debido a que la estrategia terapéutica depende de la localización y la extensión de la enfermedad, la estadificación (para lo que se requiere detectar las lesiones locales y a distancia) es de vital importancia. En este contexto, la imagen funcional con PET utilizando análogos de colina ha

surgido como una poderosa herramienta para realizar un diagnóstico preciso, en un solo paso, en el cáncer de próstata. En la práctica clínica, el diagnóstico de recidiva locorregional y a distancia debe hacerse con diferentes pruebas de imagen convencionales en función de la localización. La gran ventaja del PET es la posibilidad de realizar un solo estudio con una detección precisa y fiable para ambas localizaciones. En el objetivo 2 se ha demostrado una importante capacidad diagnóstica tanto en la recidiva local y ganglionar (Sensibilidad y especificidad, 82,1 y 82,4% respectivamente) como en la recidiva a distancia (88,9 y 86,4%, respectivamente). Como ya han puntualizado varios autores en la literatura, la aparición de la prueba PET con radiotrazadores con colina ha supuesto un verdadero cambio en la capacidad de detección de lesiones y, por lo tanto, en el diagnóstico precoz, la estadificación precisa y el tratamiento óptimo.

En nuestro estudio, los objetivos secundarios 3,4 y 5 se centran en la comparación de la eficacia del PET respecto a las pruebas convencionales más utilizadas: TC, RM y GO. Respecto a RM y GO no se pudieron obtener resultados por el escaso número de pacientes a los que se realizó las pruebas pero en los resultados en la comparación con TC con contraste IV y oral, los números nos informan de una sensibilidad global mucho mayor con PET que con TC (83,3 Vs 52,4%) siendo la sensibilidad de la TC solamente un 62,9% de la de la PET. Los valores predictivos positivo y negativo también se han demostrado mejores con PET que con TC ($rVPP\ TC/PET=95,5\%$ y $rVPN\ TC/PET=64,3\%$). Únicamente el valor de especificidad se obtuvo superior con TC que con PET, pero con una especificidad relativa PET/TC de 93,3%. Hasta la fecha éste es el primer estudio que compara la eficacia real de ambas pruebas y se ha demostrado la enorme utilidad de los estudios dinámicos de rastreo sistémico con radiotrazadores en la prueba PET en el diagnóstico de la recidiva clínica en pacientes con recidiva bioquímica de Cáncer de Próstata. Como hemos señalado previamente, no se pudo comprobar la eficacia de la PET respecto a la GO, pero la revisión bibliográfica realizada por Von Eyben y Kairemo mostró los resultados de 7 estudios que realzaron dicha comprobación demostrando una clara superioridad en el número de lesiones demostradas con la prueba PET (45% Vs 16% Odds Ratio 2,8 IC95% 1,9 – 4,1) (Von Eyben y Kairemo 2013).

Como ya habían puntualizado múltiples publicaciones con anterioridad, los valores umbrales de PSA determinan en gran medida la precisión de la PET. Heinisch et al en 2006, llamaron la atención de que no debían limitarse los estudios PET a pacientes con valores de PSA por encima de 5 ng/ml, debido al gran número de recidivas con valores por debajo de ese umbral. En el estudio de Graute et al, 2012, se definió un valor umbral de 1,74 ng/ml para unos valores de sensibilidad y especificidad de 82% y 74% respectivamente, aumentando en relación directa con los aumentos de PSA. En nuestro estudio, los valores óptimos para la positividad se encontraron en el intervalo entre 1 y 5 ng/ml, proporcionando una sensibilidad de 83,8% y una especificidad de 56%. En el rango más alto de PSA, valores por encima de 5ng/ml, la sensibilidad demostrada fue del 100%, pero con baja sensibilidad. Incluso para valores por debajo de 1ng/ml la capacidad para detectar

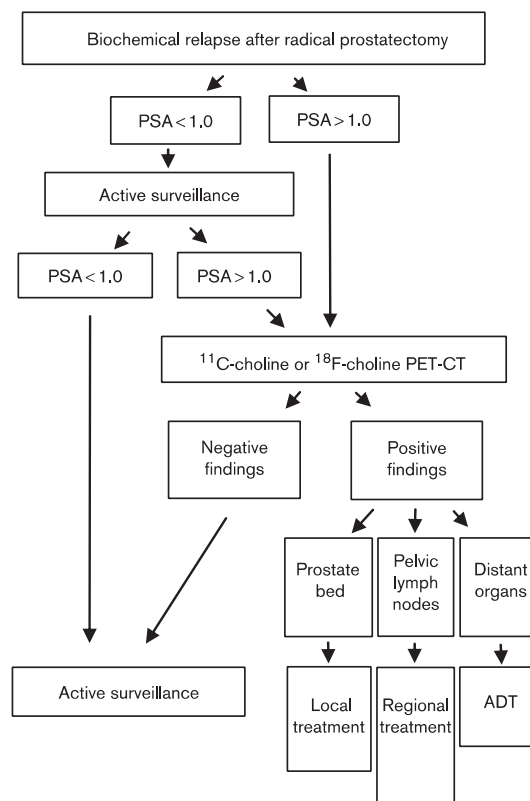
la recidiva clínica fue de hasta el 61,2% de los casos y sin variaciones del valor de la especificidad. Desafortunadamente no se obtuvieron datos suficientes de la muestra par analizar la influencia el tiempo de duplicación de PSA o la velocidad de PSA, pero los resultados obtenidos ponen de relevancia la eficacia de la PET con 18FCH en la detección de recidiva clínica en pacientes con recidiva bioquímica incluso en valores bajos de PSA, por debajo de los límites establecidos en la literatura.

La tendencia actual en el tratamiento del cáncer de próstata se centra en la precisión diagnóstica y la individualización del tratamiento. La utilidad de la PET con 18FCH en el reestadiaje de los sujetos con recidiva bioquímica con cáncer de próstataha sido ampliamente constatada en múltiples estudios como se constata en la revisión llevada a cabo por Von Eyben y Kairemo en 2013, donde constatan que hasta el 40% de los pacientes de 11 estudios modificaron su tratamiento en base a los hallazgos de la PET con colina:

Referencias	Total pacientes	Pacientes que cambiaron el tratamiento	Nuevo tratamiento
Vees at al	11	1	SEBRT
Beheshti et al	38	2	SEBRT
Igerc et al	13	5	NM
Beheshti et al	10	2	NM
Beauregard et al	132	20	NM
Winter et al	6	6	SPLND
Casamassima et al	71	25	SEBRT
Rigatti et al	72	72	SPLND
Souvatzoglou et al	37	11	SEBRT
Wurschmidt et al	26	26	EBRT, SEBRT
Jilg et al	47	47	SLND
Kjohlhede et al	90	18	ADT
Reske et al	27	1	SEBRT
Soyka et al	156	75	SLND, SEBRT, CHEMO
Mitchell et al	176	56	SEBRT, ADT, CHEMO
TOTAL	938	381	

ADT: bloqueo androgénico; CHEMO: quimioterapia; NM: desconocido; SEBRT: Radioterapia externa; SLND: linfadenectomía pélvica.

En nuestro estudio, del total de 62 pacientes en el grupo de análisis principal, al final del estudio modificaron su clasificación TNM un total de 31 sujetos, 30 empeorando en su clasificación (48.4%), aumentando dicha proporción en el grupo de los 42 pacientes con una recidiva clínica confirmada, hasta un 64.3%. De los 20 pacientes sin recidiva clínica, el cambio fue desconocido en 17 (85.0%) y empeoraron 3 (15.0%). La proporción de empeoramientos es mucho mayor entre los pacientes con recidiva clínica confirmada (48.4%) que en los pacientes sin recidiva clínica (15.0%), lo que va en favor de la validez diagnóstica de la PET. Además, más de la mitad de los pacientes del estudio, en base a los resultados del PET con 18FCH vieron modificado su tratamiento durante el curso del ensayo. En dicho metaanálisis de Von Eyben y Kairemo se propuso un algoritmo de manejo de los pacientes con recidiva bioquímica que por de relevancia la trascendencia del PET como prueba fundamental en la reestadificación y posterior modificación de su terapéutica.



n.

Respecto al valor del SUVmax en el diagnóstico de la recidiva clínica, como ya hemos observado en el análisis de resultados, no se obtuvieron datos que concluyeran su utilidad para definir una lesión positiva como tumoral. La hipótesis inicial era que a un mayor valor de la SUVmax, mayor probabilidad de que la lesión fuera una recidiva tumoral, estableciendo valores diagnósticos y

pronósticos, pero en el análisis de la curva ROC no se pudo establecer dicha premisa, toda vez que los datos analizados no constituían muestra suficiente para poder sacar conclusiones definitivas. Serán necesarios más estudios para poder concluir definitivamente la validez de estos datos.

Uno de los aspectos más trascendentes de este estudio era la evaluación de la seguridad del radiotrazador a estudio. La literatura es clara al respecto, ya que en las referencias bibliográficas publicadas que se han analizado para este expediente, no se han notificado acontecimientos adversos. En nuestro estudio, las dosis empleadas no superaron los 375 MBq por paciente, muy por debajo del valor considerado como límite para el desencadenamiento de reacciones adversas de 20 mSv (Cortés-Blanco., 2006). De hecho, los radiofármacos carecen de efectos farmacológicos, ya que se usan en cantidades de trazas. Únicamente se registró un evento adverso, un caso de alopecia en grado leve 138 días tras la realización de la prueba. En ningún caso se registraron eventos adversos graves o fallecimientos durante el estudio. Esto coincide con el hecho constatado de que durante más de cinco décadas de procedimientos diagnósticos de medicina nuclear, no se conoce ningún efecto adverso a largo plazo por la exposición a estas dosis tan bajas.

7. CONCLUSIONES DEL ENSAYO

Dados los resultados obtenidos podemos concluir que el estudio PET con 18FCH es una prueba eficaz, fiable y de gran utilidad y validez diagnóstica en el diagnóstico de la recidiva clínica tras recidiva bioquímica en pacientes en seguimiento por cáncer de próstata. Además de mejorar los parámetros de sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen tradicionales, otra de las grandes ventajas es que permite, en un único estudio, localizar posibles diseminaciones loco-regionales y a distancia.

La utilidad de la prueba PET con 18FCH es óptima en aquellos casos en que el valor de PSA está en el intervalo entre 1 y 5 ng/ml pero permite confirmar el diagnóstico de recidiva con una sensibilidad y especificidad significativos en aquellos pacientes con valores por debajo de 1ng/ml. Como un valor añadido y de gran importancia, se concluye que la utilización de [18F]-fluorocolina es absolutamente segura sin suponer apenas riesgo de eventos adversos para el paciente.