



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

Escola de Doctorat

Estudio experimental para evaluar si la reconstrucción posterior del rabdoesfínter mejora la continencia urinaria precoz después de la prostatectomía radical robótica (Proyecto RABDO-PROST).

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado de Cirugía y Ciencias Morfológicas
Departamento de Cirugía – Facultad de Medicina

Aina Salazar Gabarró

Directores

Dr. Juan Morote Robles

Dr. Lucas Regis Placido

Tutor

Dr. Juan Morote Robles

Barcelona, 2022

El Dr. Juan Morote Robles, Consultor Senior del Servicio de Urología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona y Catedrático de Urología de la Universidad Autónoma de Barcelona y el Dr. Lucas Regis Plácido, Facultativo Especialista del Servicio de Urología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

CERTIFICAN QUE:

El proyecto RABDO-PROST "Estudio experimental para evaluar si la reconstrucción posterior del rabdoesfínter mejora la continencia urinaria precoz después de la prostatectomía radical robótica" ha sido realizado bajo su dirección y reúne las condiciones académicas necesarias para ser defendido como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona

En Barcelona, a 23 de febrero de 2022

JUAN
MOROTE
ROBLES - DNI
37724480H

Firmado digitalmente por
JUAN MOROTE
ROBLES - DNI
37724480H
Fecha: 2022.02.23
07:08:05 +01'00'

Juan Morote Robles

LUCAS
REGIS
PLACIDO /
num:08476
356

Firmado digitalmente por
LUCAS REGIS
PLACIDO /
num:08476356
Fecha: 2022.02.23
07:52:35 +01'00'

Lucas Regis Plácido

AGRADECIMIENTOS

La elaboración de esta tesis doctoral ha sido un largo proceso de aprendizaje, tanto a nivel profesional como personal, en el que, afortunadamente, muchas personas me han ayudado en su desarrollo y ejecución.

En primer término, quiero agradecer la supervisión y acompañamiento de los directores, sin su ayuda, esta investigación no hubiera sido una realidad. Sus aportaciones, las recomendaciones, la resolución de dudas y las correcciones han sido esenciales. Al Prof. Juan Morote, por la paciencia, ayuda y conocimientos aportados constantemente y en todo momento. Al Dr. Lucas Regis que desde el primer día confió en mí, me impulsó a trabajar y me ha acompañado estos años.

También quiero manifestar mi reconocimiento a todo el equipo de Urología del Hospital Vall d'Hebron, especialmente a la Unidad de cáncer de próstata, cuyo trabajo es imprescindible para realizar proyectos de investigación como éste.

Esta tesis no hubiera sido igual sin el soporte incondicional de mi familia. Mis padres siempre me han estimulado a aprender y adentrarme en este trabajo de investigación. A mi hermana Mireia, que desde el primer día está a mi lado en todos mis pasos y aprendizajes. A Mari Carmen, que estaría orgullosa de ver cómo hemos crecido.

El apoyo, la ayuda y el refugio de amigas y amigos ha sido imprescindible durante estos años. A María, Maripi, Berta, Marta, Paloma, Elena y Elvira, por estar siempre ahí y ser indispensables. Al grupo de residentes, con quienes

compartimos años de formación, y especialmente a Mercè y Cintia, que me han escuchado y ayudado a superar cada dificultad. A Mariona, por la comprensión y complicidad que tenemos. A Naiara, que desde la distancia nos hemos comunicado inquietudes, miedos y dudas a lo largo de estos años de investigación. A Judith, por todos los momentos compartidos. A Aina, Júlia y tanta otra gente de mi entorno que de una u otra forma han estado cerca siendo un apoyo fundamental.

A Marta, que ha sido un impulso de energía imprescindible en la recta final y en el camino que empieza a partir de ahora.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE	7
1. ABREVIACIONES	11
2. RESUMEN	15
2.1. Introducción	17
2.2. Hipótesis	17
2.3. Objetivos	17
2.4. Materiales y métodos	18
2.5. Resultados	20
2.6. Conclusiones	21
3. ABSTRACT	23
3.1. Introduction	25
3.2. Hypothesis	25
3.3. Objectives	25
3.4. Materials and methods	26
3.5. Results	27
3.6. Conclusions	28
4. INTRODUCCIÓN	31
4.1. Epidemiología del cáncer de próstata	33
4.2. Etiología del cáncer de próstata	35
4.3. Diagnóstico del cáncer de próstata	37

4.3.1. PSA	37
4.3.2. Tacto rectal	40
4.3.3. Resonancia magnética multiparamétrica	41
4.3.4. Biopsia prostática	42
4.3.5. Diagnóstico anatomopatológico	44
4.4. Estadiaje del cáncer de próstata	45
4.4.1. Estadiaje local	48
4.4.2. Estadiaje ganglionar	49
4.4.3. Evaluación de metástasis	49
4.5. Tratamiento del cáncer de próstata localizado	50
4.5.1. Vigilancia activa	50
4.5.2. Radioterapia y braquiterapia	53
4.5.3. Cirugía	55
4.6. Prostatectomía radical	56
4.6.1. Anatomía quirúrgica	56
4.6.2. Historia y evolución de la prostatectomía radical	62
4.6.3. Técnica quirúrgica: prostatectomía radical robótica	65
4.6.4. Reconstrucción posterior del rabdoesfínter	66
4.7. Complicaciones de la prostatectomía radical	69
4.7.1. Incontinencia urinaria	69
4.8. Justificación del proyecto	72
5. HIPÓTESIS	75
6. OBJETIVOS	79
7. MATERIALES Y MÉTODOS	83

7.1. Publicación 1	85
7.2. Publicaciones 2, 3 y 4	88
7.2.1. Diseño del estudio, lugar y participantes	88
7.2.2. Técnica quirúrgica y seguimiento	89
7.2.3. Definición y evaluación de la continencia urinaria	90
7.2.4. Seguridad de la RPR y factores pronósticos para la recuperación de la continencia urinaria	91
7.2.5. Protocolo de resonancia magnética postoperatoria para evaluar la posición de la unión uretro-vesical	91
7.2.6. Análisis estadístico	92
8. RESULTADOS	95
8.1. Publicación 1	99
8.2. Publicación 2	110
8.3. Publicación 3	115
8.4. Publicación 4	124
9. DISCUSIÓN	131
10. CONCLUSIONES	145
11. BIBLIOGRAFÍA	149
12. ANEXOS	173
ANEXO 1: Informe del comité ético de investigación clínica	175
ANEXO 2: Memoria del proyecto de investigación	177
ANEXO 3: Inscripción del ensayo clínico	185

1. ABREVIACIONES

CaP: cáncer de próstata

CAPRA: *Cancer of the Prostate Risk Assessment*

cT: estadio clínico local

DVC: complejo venoso dorsal (*dorsal venous complex*)

EAU: Asociación Europea de Urología

EPIC: *Expanded Prostate Cancer Index Composite*

ERSPC: *European Randomized Study for Prostate Cancer*

GS: Grado de Gleason

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

ICIQ-SF: *International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form*

IMC: índice de masa corporal

IMRT: radioterapia de intensidad modulada (*intensity-modulated radiation therapy*)

ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica (*International Society for Urological Pathology*)

PICO: *Participants, Interventions, Comparisons and Outcomes*

PI-RADS: *Prostate Imaging-Reporting Data System*

PLCO: *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian*

PR: prostatectomía radical

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses*

PRL: prostatectomía radical laparoscópica

PRR: prostatectomía radical robótica

PSA: antígeno prostático específico

PSAD: densidad de PSA

PSA-DT: tiempo de doblaje de PSA

PSA-V: velocidad de PSA

PSMA: antígeno prostático específico de membrana

QUADAS: *quality assessment of diagnostic accuracy studies*

RMNmp: resonancia magnética multiparamétrica

RPR: reconstrucción posterior del rabdoesfínter

TC: tomografía computerizada

TDA: terapia de deprivación androgénica

TNM: *Tumour-Node-Metastasis*

VA: vigilancia activa

5ARI: inhibidores de la alfa-5 reductasa

2. RESUMEN

2.1. Introducción

La prostatectomía radical (PR) es el procedimiento quirúrgico de elección para tratar pacientes con cáncer de próstata (CaP) localizado y actualmente sus resultados oncológicos son óptimos y reproducibles. Sin embargo, la morbilidad secundaria a la PR no es despreciable y sus resultados funcionales representan su mayor reto. La incontinencia urinaria es el efecto secundario que tiene mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes sometidos a PR. Por este motivo, a lo largo de la evolución de la técnica quirúrgica se han descrito modificaciones técnicas con el objetivo de mejorar la recuperación de la continencia urinaria. No obstante, uno de los principales inconvenientes al evaluar el beneficio de estas variaciones técnicas en la recuperación de la continencia urinaria es la falta de unanimidad en la propia definición de continencia urinaria y los métodos para su cuantificación.

2.2. Hipótesis

La reconstrucción posterior del rabdoesfínter (RPR) es una variación técnica en la reconstrucción quirúrgica después de la PR que mejora la recuperación precoz de la continencia urinaria después de la PR robótica (PRR).

2.3. Objetivos

- Analizar las variaciones técnicas de reconstrucción después de la PR que permiten mejorar la recuperación de la continencia urinaria.

- Diseñar y realizar un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego para analizar si la RPR mejora la recuperación de la continencia urinaria después de la PRR.
- Analizar la recuperación de la continencia urinaria en función de haber realizado o no la RPR después de la PRR.
- Analizar qué definición de continencia urinaria se asocia mejor a la recuperación que proporciona la RPR después de la PRR y cómo se puede cuantificar.
- Determinar, mediante imágenes de resonancia magnética (RM) pélvica, el posicionamiento de la unión uretro-vesical en función de la RPR y su asociación con la recuperación de la continencia urinaria después de la PRR.

2.4. Materiales y métodos

La presente memoria se ha estructurado a través de un compendio de cuatro publicaciones.

La primera publicación fue una revisión sistemática de la literatura en la que se siguieron los principios de la declaración PRISMA y la estrategia de selección PICO. Se identificaron 1603 citas bibliográficas y finalmente se incluyeron 27 publicaciones para elaborar la síntesis de la evidencia.

En la segunda, tercera y cuarta publicaciones se analizan los resultados obtenidos en el ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego NTC-

03302169. Se incluyeron 153 pacientes consecutivos con CaP localizado (cT1c-T3a), candidatos a PRR con o sin indicación de linfadenectomía extendida, entre enero de 2017 y septiembre de 2018. Los pacientes se aleatorizaron para el tipo de reconstrucción. En el brazo control se realizó la anastomosis uretro-vesical sin RPR previa y en el brazo de intervención se realizó la RPR seguida de la anastomosis uretro-vesical. La continencia urinaria se evaluó mediante la utilización de absorbentes y los apartados específicos para evaluar la continencia urinaria de los cuestionarios de calidad de vida EPIC-26 e ICIQ-SF. Los controles de seguimiento se realizaron a los 7, 15, 30, 90, 180 y 360 días después de la retirada de la sonda vesical. En cada uno de ellos se interrogó a los pacientes acerca de la utilización de absorbentes. También se identificó la fecha en la que se empezó a utilizar únicamente un absorbente por día y la fecha en la que lo dejaron de utilizar. Previamente a la cirugía y a los 30, 180 y 360 días se recogieron los cuestionarios EPIC-26 e ICIQ-SF. En la segunda publicación se analizó la eficacia de la técnica a través de la recuperación de la continencia urinaria a partir de las dos definiciones basadas en la utilización de absorbentes. En la tercera publicación se evaluaron los métodos para objetivar la recuperación de la continencia urinaria, la seguridad de la RPR y los factores predictivos de la recuperación de la continencia urinaria. En la cuarta publicación se analizaron diferentes mediciones para objetivar la posición de la unión uretro-vesical en la RM pélvica realizada un mes después de la cirugía en 37 de los pacientes incluidos en el ensayo y elegidos en función de existir o no una recuperación precoz de la continencia urinaria. Se analizó la asociación entre la posición de la unión uretro-vesical y la recuperación precoz de la continencia urinaria.

2.5. Resultados

La revisión sistemática de la literatura reportó que existen numerosas variaciones técnicas en la PR cuyo objetivo es la recuperación precoz de la continencia urinaria. Entre las más estudiadas están la preservación de las bandeletas neurovasculares, la preservación del cuello vesical y la RPR, siendo esta última la técnica sobre la que existe más evidencia. No obstante, se detectó una gran heterogeneidad entre los estudios y un bajo nivel de evidencia científica.

Los resultados de eficacia y seguridad de la RPR obtenidos en el NTC-03302169 se analizaron en las publicaciones 2 y 3. El tiempo mediano hasta la recuperación de la continencia urinaria, definida a través de la no utilización de absorbentes, fue de 64 días (IC 95%: 39-89) en el brazo RPR y de 106 días (IC 95%: 73-139) en el brazo control, $p= 0,897$. Las tasas de recuperación de la continencia urinaria al mes de retirar la sonda vesical, utilizando la definición de no utilización de absorbentes fueron 33,8% en el grupo RPR y 18,1% en el grupo control, $p= 0,022$. A los 3 meses las tasas de recuperación de la continencia urinaria fueron 58,8% y 43,1% respectivamente, $p= 0,038$. No se encontraron diferencias significativas a los 7 y 15 días, ni a los 6 y 12 meses de seguimiento. La definición de 0-1 absorbente al día y los cuestionarios tampoco demostraron diferencias respecto a la recuperación de la continencia urinaria entre los dos grupos. Las tasas de complicaciones postoperatorias fueron similares en ambos grupos y el único factor predictor de la recuperación de la continencia urinaria a los 30 días de seguimiento fue la RPR, OR: 2,469 (IC 95%: 1,091-5,591), $p= 0,03$.

El análisis de la posición postoperatoria de la anastomosis uretro-vesical, realizado en la cuarta publicación, demostró que su posicionamiento en los pacientes con RPR fue más craneal y anterior. La distancia vertical media entre la anastomosis y la línea que va desde el cóccix hasta el margen inferior del pubis (ACPv) fue de 5,9 mm (rango -7,3-16,1) en el grupo RPR y 2,2 mm (rango -6,3-8,1) en el grupo control, $p= 0,057$. Este hallazgo se relacionó significativamente con la recuperación de la continencia urinaria.

2.6. Conclusiones

La RPR es una técnica de reconstrucción utilizada frecuentemente después de la PRR con una eficacia controvertida en la recuperación de la continencia urinaria debido al limitado número de estudios y nivel de evidencia científica. El ensayo clínico que hemos desarrollado ha demostrado que la RPR es una técnica segura y que incrementa la recuperación de la continencia urinaria precoz. Esta mejoría, que parece relacionarse con una posición postoperatoria más craneal y anterior de la unión uretro-vesical, se observó cuando la continencia urinaria se definió de manera estricta mediante la no utilización de absorbentes.

3. ABSTRACT

3.1. Introduction

Radical prostatectomy (RP) is the elective surgical procedure for patients with localized prostate cancer (PCa) and nowadays its oncological results are optimal and reproducible. However, there is a high morbidity related to the surgery and obtaining functional results can be challenging. Urinary incontinence is the secondary effect with most impact in the quality of life of patients subjected to RP. Due to this, during the development of the surgical technique, many technical modifications have been described in order to improve continence recovery rates. However, one of the main limitations when evaluating the benefit of technical variations in urinary continence is the lack of uniformity in the continence definition and in the methods to quantify it.

3.2. Hypothesis

Posterior reconstruction of the rhabdosphincter (PRR) is a technical variation of surgical reconstruction after RP that improves early urinary continence recovery after robot-assisted RP (RARP).

3.3. Objectives

- To analyse the reconstructive technical variations after RP that improve urinary continence recovery.
- To design and conduct a randomised, double-blind clinical trial to analyse if PRR improves urinary continence recovery after RARP.

- To analyse urinary continence recovery according to the realization or not of PRR after RARP.
- To analyse the definition for continence that best describes the improvement in urinary continence provided by PRR after RARP and the methods to quantify it.
- To determine, by pelvic magnetic resonance imaging, the position of the urethro-vesical anastomosis when PRR was performed and its association to the urinary continence recovery after RARP.

3.4. Materials and methods

The present project is structured as a publication compendium of four publications.

The first publication was a systematic review of the literature following the principles of the PRISMA declaration and the PICO selection strategy. A total of 1603 references were identified and finally 27 publications were included to elaborate the evidence synthesis.

In the second, third and fourth publications the results obtained in the prospective, randomised, double-blind clinical trial NTC-03302169 are analysed. 153 consecutive patients diagnosed with localized prostate cancer (cT1c-T3a) and scheduled for RARP, with or without extended lymphadenectomy, were included between January 2017 and September 2018. Patients were randomized according to the reconstruction technique. In the control arm, the urethro-vesical anastomosis was performed without previous PRR and in the intervention arm, PRR was followed by the urethro-vesical anastomosis. Urinary continence was

evaluated according to pad-use and the specific sections that evaluate urinary continence in the quality-of-life questionnaires EPIC-26 and ICIQ-SF. The postoperative assessments were made at day 7, 15, 30, 90, 180 and 360 after catheter removal. In each assessment patients were asked about their pad status. Furthermore, the date on which they used a pad and the date on which no pad was used were identified. Patients were asked to complete the continence questionnaires before surgery and 30, 180 and 360 days after surgery. In the second publication, the efficacy of the technique was analysed according to the two continence definitions based on the use of pads. In the third publication, the methods used to assess urinary continence recovery, the safety of PRR and predictive factors of urinary continence recovery were evaluated. In the fourth publication we analysed different measurements from a pelvic MRI, which was performed one month after surgery in 37 patients included in the trial and selected according to the early urinary continence recovery, to assess the position of the urethro-vesical anastomosis. The association between the position of the urethro-vesical anastomosis and urinary continence recovery was analysed.

3.5. Results

The systematic review reported that many technical variations have been described to improve early urinary continence. The most researched are neurovascular bundles preservation, bladder neck preservation and PRR, with the latter being the technique on which there was more evidence. However, current evidence is heterogeneous and of a low quality.

The results of the efficacy and safety of PRR obtained in the NTC-03302169 trial were analysed in publications 2 and 3. The median time for urinary continence recovery, according to the definition of no pad use, was 64 days (95% CI: 39-89) in the PRR arm and 106 days (95% CI: 73-139) in the control arm, $p= 0.897$. Urinary continence recovery rates 1 month after catheter removal, using the no pad use definition, were 33.8% in the PRR arm and 18.1% in the control arm, $p= 0.022$. At 3 months these were 58.8% and 43.1% respectively, $p= 0.038$. No differences were seen at 7, 15, 180 and 360 days. The definition of 0-1 pad use and continence-specific questionnaires also did not show differences between the groups. Postoperative complication rates were similar in both groups and the only predictor of urinary continence recovery at 30 days was PRR, OR= 2.469 (95% CI: 1.091-5.591), $p=0.03$.

The analysis of the postoperative position of the urethro-vesical anastomosis, performed in the fourth publication, showed that it is located higher and more anterior in patients with PRR. The mean vertical distance between the anastomosis and the line that goes from the coccyx to the inferior pubic margin (ACPv) was 5.89 mm (range: -7.25 -16.05) in the PRR group and 2.19 mm (range: -6.30 -8.05) in the control group, $p=0.057$. This finding demonstrated a statistical ability to predict urinary continence recovery.

3.6. Conclusions

PRR is a reconstructive technique frequently used after RARP and its efficacy in urinary continence recovery is controversial due to the limited number of studies

and the low-quality evidence. The clinical trial that we carried out showed that PRR is a safe technique and that it increases urinary continence recovery. This improvement, which seems related to a more cephalic and anterior postoperative position of the urethro-vesical anastomosis, was seen when urinary continence was strictly defined by the use of no pads.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Epidemiología del cáncer de próstata

El cáncer es la primera o segunda causa de muerte en la población de menos de 70 años en 112 de los 183 países que disponen de este de registro. Globalmente, la incidencia y mortalidad asociadas al cáncer están aumentando rápidamente en detrimento de la enfermedad cardiovascular como consecuencia del envejecimiento de la población. El cáncer de próstata (CaP) es la segunda neoplasia más frecuente, detrás del cáncer de pulmón, y la quinta neoplasia en relación a la mortalidad oncológica en la población masculina [1,2].

Se estima que en 2020 se diagnosticaron 1,4 millones de nuevos casos de CaP y que esta neoplasia fue la causa de 375.000 muertes a nivel mundial. La incidencia del CaP varía del 6,3 al 83,4 por cada 100.000 hombres, encontrándose los niveles más altos en el norte y oeste de Europa, Caribe, Australia y Nueva Zelanda, América del Norte y África. La incidencia más baja se encuentra en Asia y norte de África (Figura 1). Esta distribución geográfica de la incidencia del CaP está probablemente relacionada, entre otros aspectos, con las diferencias en el uso de métodos diagnósticos. La mortalidad asociada al CaP presenta una distribución geográfica que no sigue los mismos patrones que la incidencia. Las tasas de mortalidad más elevadas se observan en el Caribe, África Sub-Sahariana y Polinesia (Figura 2). La mortalidad por CaP se ha reducido los últimos años en los países más desarrollados gracias al cribado poblacional, su diagnóstico en fases precoces y la mejoría en los métodos terapéuticos [1,2].

A pesar de que el CaP presenta tasas de incidencia elevadas, la mayor parte de los pacientes se diagnostican en estadios localizados y la supervivencia global a los 5 años alcanza el 98% [2,3].

Figura 1. Incidencia del cáncer de próstata, estandarizada por edad, en varones de todas las edades (Tomada de Globocan 2020 – *International Agency for Research in Cancer* – World Health Organization) [1].

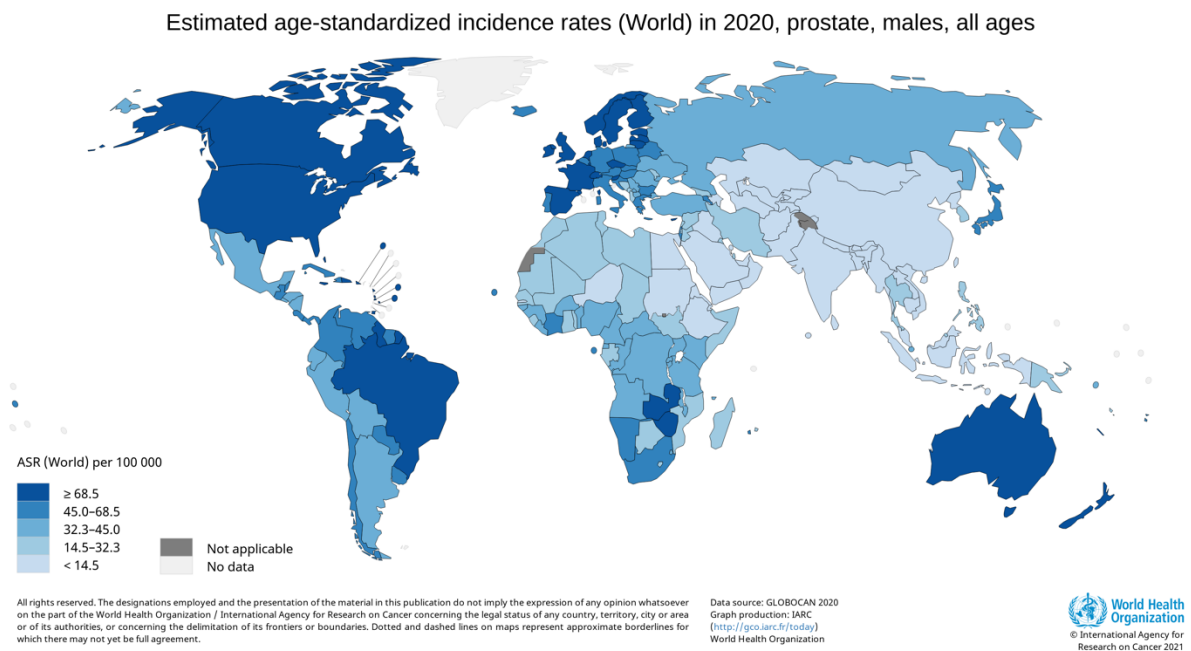
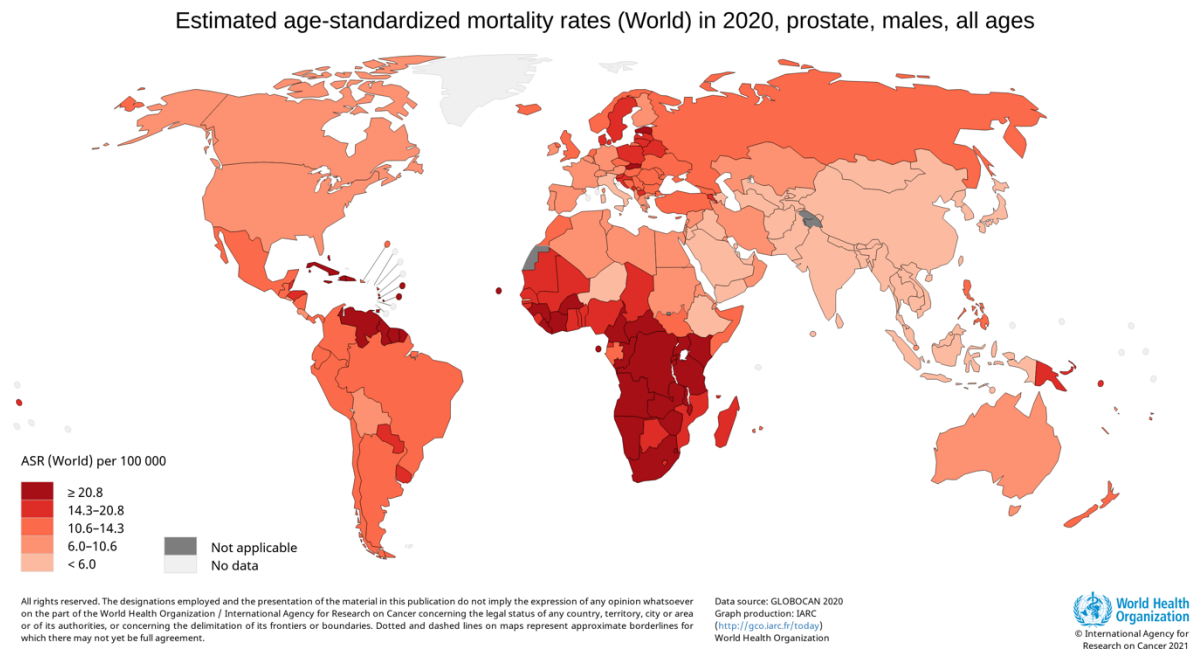


Figura 2. Mortalidad asociada al cáncer de próstata, estandarizada por edad, en varones de todas las edades (Tomada de Globocan 2020 – *International Agency for Research in Cancer* – World Health Organization) [1].



4.2. Etiología del cáncer de próstata

La etiología del CaP es incierta y probablemente se trata de una enfermedad multifactorial. Se han descrito factores de riesgo, modificables o no, que contribuyen a su desarrollo, como la edad, el grupo étnico, algunos factores genéticos, la obesidad, el tratamiento hormonal o el tabaquismo. Sin embargo, la edad, el grupo étnico y la historia familiar son los únicos sólidamente establecidos [2,4].

La incidencia del CaP aumenta con la edad y es el factor de riesgo más importante para su desarrollo. De hecho, como consecuencia del aumento de la esperanza de vida y la generalización del cribado poblacional a través del

antígeno prostático específico (PSA) sérico, es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en la población anciana [4].

La historia familiar de CaP predispone a un aumento de su riesgo y se estima que un 20% de los pacientes diagnosticados de CaP antes de los 72 años presentan historia familiar en padres o hermanos [2]. Tanto la historia familiar como el entorno étnico están relacionados con un aumento en la incidencia del CaP, hecho que sugiere la existencia de predisposición genética para su desarrollo, así como patrones similares de estilos de vida y exposición a carcinógenos ambientales comunes [2]. Se han descrito más de 100 alteraciones genéticas que predisponen al desarrollo de CaP. La presencia de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 favorece el desarrollo de CaP en edades más tempranas y de mayor agresividad [2].

Los estudios epidemiológicos basados en la variación geográfica que presenta el CaP sugieren que algunos factores ambientales, dietéticos o el estilo de vida, pueden estar relacionados con el riesgo de desarrollo de CaP y su progresión [2,4]. El síndrome metabólico es una asociación de condiciones que incluye la obesidad abdominal, la hiperglicemia, la hipertensión arterial y la hiperlipidemia. Un metaanálisis publicado en 2013 objetivó que la hipertensión arterial y el aumento de perímetro abdominal se asocian a un aumento en el riesgo de CaP, pero la combinación de los tres componentes del síndrome metabólico no incrementó su riesgo [4,5].

Se ha estudiado en diferentes trabajos la asociación de los inhibidores de la alfa-5 reductasa (5ARI) con el CaP. En el estudio REDUCE, publicado en 2010, se observó que el tratamiento con dutasterida reducía el riesgo de desarrollo de CaP, sin embargo, se obtuvo una mayor incidencia de CaP de alto riesgo [4,6]. Posteriormente, otros grandes estudios han confirmado el efecto de los 5ARI en la reducción del riesgo de CaP. Uno de ellos es un estudio sueco con más de 23 000 pacientes en el que objetivaron que el tratamiento con dutasterida reduce el riesgo de CaP y el efecto aumenta a una mayor exposición temporal al fármaco sin evidencia de aumentar el riesgo de desarrollo de CaP de alto riesgo [4,7].

4.3. Diagnóstico del cáncer de próstata

La sospecha de CaP se establece a través de la elevación en el nivel sérico de PSA y/o de un tacto rectal anormal y su diagnóstico debe confirmarse a través de la biopsia de próstata.

4.3.1. PSA

El PSA es una glicoproteína expresada por el tejido prostático que participa en la licuación del coágulo seminal. Se purificó en 1979 y ha representado un cambio de paradigma en el diagnóstico precoz y tratamiento del CaP. Inicialmente se utilizó como marcador de respuesta al tratamiento y como método de seguimiento de pacientes con CaP y posteriormente, a finales de la década de los 80, se empezó a plantear su utilidad como herramienta diagnóstica. La difusión del PSA como herramienta de diagnóstico precoz del CaP llevó a un aumento en la incidencia de esta neoplasia [8,9]. El nivel de PSA es una variable continua, pero su valor predictivo para el diagnóstico de CaP aumenta especialmente a partir de

valores superiores a 4 ng/mL (Tabla 1). A pesar de ello, algunas condiciones no neoplásicas pueden comportar valores de PSA elevados, como la hiperplasia benigna de próstata, las infecciones del tracto urinario o la prostatitis. Es por ello, que su utilización masiva como instrumento de cribado poblacional aún presenta cierto debate [10].

Tabla 1. Riesgo de presentar CaP en función del valor de PSA. Tomada y adaptada de Thompson et al. [9].

Nivel de PSA (ng/mL)	Riesgo de CaP (%)	Riesgo de CaP ISUP ≥ 2 (%)
0,0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

ISUP = International Society for Urological Pathology

Para monitorizar la cinética del PSA se pueden utilizar estimaciones matemáticas como la velocidad de PSA (PSA-V) o el tiempo de doblaje de PSA (PSA-DT). La PSA-V, que es el incremento absoluto anual de PSA sérico (ng/mL/año), es un predictor de agresividad de la enfermedad. El PSA-DT mide el incremento exponencial de PSA sérico en el tiempo y es un predictor de supervivencia cáncer-específica después de algún tipo de tratamiento [11]. La densidad de PSA (PSAD) es el valor sérico de PSA dividido entre el volumen prostático. Inicialmente se observó que la PSAD presentaba una mayor especificidad que el valor de PSA, por lo que se ha incorporado en bastantes modelos predictores de CaP [12].

Actualmente se recomienda utilizar calculadoras de riesgo antes de proponer la realización de una biopsia prostática. Algunas combinan el valor de PSA con otros datos clínicos, como el tacto rectal o el volumen prostático. Una de estas herramientas es el “*Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator*”, basada en los datos del “*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*” (ERSPC), el mayor estudio realizado sobre cribado poblacional del CaP [13].

Hoy en día se está investigando en la utilidad de ciertos biomarcadores que permitan predecir el comportamiento y pronóstico de la enfermedad con mayor exactitud. De forma general, se basan en la detección en sangre u orina de genes expresados por el tejido tumoral. Algunos ejemplos son PCA3, 4-K score o SelectMDx [14].

4.3.1.1. Cribado poblacional

Se han realizado algunos estudios multicéntricos aleatorizados para evaluar el impacto del cribado con PSA en la mortalidad por CaP. Uno de ellos es el ERSPC, que incluye más de 180.000 pacientes, con un seguimiento actual máximo de 21 años. Se han publicado actualizaciones del estudio a los 9, 11, 13 y 16 años de seguimiento y se ha observado que a medida que aumenta el tiempo de cribado se reduce el número de pacientes que hay que cribar y tratar para reducir una muerte por CaP. Estos hallazgos sugieren que el cribado a largo plazo presenta efectos favorables sobre la mortalidad asociada al CaP [15].

Otro de los grandes estudios sobre el papel del cribado en el CaP es el “*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial*”. Se trata de un ensayo clínico que incluye más de 76.000 varones. Después de un seguimiento

de 15 años se observó que la mortalidad en el grupo al que se le realizaba cribado de CaP no presentó diferencias con el grupo control, pero la incidencia de CaP Gleason 8-10 se redujo de forma significativa. Sin embargo, aumentó el diagnóstico de CaP con suma de Gleason 6, hecho que puede indicar sobrediagnóstico de la enfermedad [16].

El “*US Preventive Task Force*” realizó una última valoración y recomendación en 2018 sobre el cribado de CaP basado en el análisis de PSA. En el documento debate sobre sus beneficios e inconvenientes y concluye que no debería realizarse un cribado poblacional a no ser que el paciente lo solicite, ya que en la población de 55-69 años aporta muy poco beneficio y en los mayores de 70 años los inconvenientes son superiores a los beneficios [17].

Las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) recomiendan realizar un primer análisis de PSA a los varones con más riesgo de desarrollo de CaP: > 50 años o > 45 años y antecedentes familiares de CaP o descendencia africana. Para los controles, se sugiere seguimiento bianual en los varones con valores de PSA >1 ng/mL a los 40 años o >2 ng/mL a los 60 años. En caso de valores inferiores se recomienda posponer el seguimiento 8 años [18].

4.3.2. Tacto rectal

El tacto rectal es probablemente la exploración clínica más clásica para el diagnóstico de CaP, pero presenta una especificidad y sensibilidad bajas. Por ello, existe debate sobre su uso rutinario en el cribado del CaP, ya que puede favorecer la realización de biopsias prostáticas innecesarias y, con ello, el sobrediagnóstico y sobretratamiento de la enfermedad [19].

4.3.3. Resonancia magnética multiparamétrica

La resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp) combina la información anatómica y funcional de la glándula prostática. Se introdujo como método de imagen para estadiar el CaP a principios de los años 80 y sus imágenes estaban basadas únicamente en la información morfológica proporcionada por las secuencias potenciadas en T1 y T2. Posteriormente se desarrolló la RMNmp, que combina las imágenes potenciadas en T2 con información funcional y fisiológica, como las imágenes de difusión (DWI) [20,21]. Estos hallazgos radiológicos permiten aumentar el diagnóstico de CaP clínicamente significativo, reducir el sobrediagnóstico de CaP de bajo riesgo y realizar biopsias prostáticas dirigidas a las lesiones sospechosas [21,22].

El sistema PI-RADS (*Prostate Imaging-Reporting Data System*) permite establecer y uniformizar las técnicas de adquisición de las imágenes y su posterior interpretación. En 2012 se publicó la primera versión del PI-RADS. Posteriormente, en 2019, se desarrolló una nueva versión, el PI-RADS V2, cuyo objetivo era mejorar la correlación entre la RMNmp y los resultados anatomopatológicos, simplificar y estandarizar la terminología de los informes radiológicos y facilitar la estratificación de los pacientes en grados de sospecha para establecer las recomendaciones de biopsia prostática [21,22]. El sistema PI-RADS consiste en una escala de 5 puntos que se basa en la probabilidad de que la combinación de las imágenes anatómicas y funcionales se correlacionen con la presencia de CaP clínicamente significativo [22]. En la tabla 2 se describen las categorías de PI-RADS.

Tabla 2. Categorías de PI-RADS V2. Tomada y adaptada de PI-PRADS V2 [22].

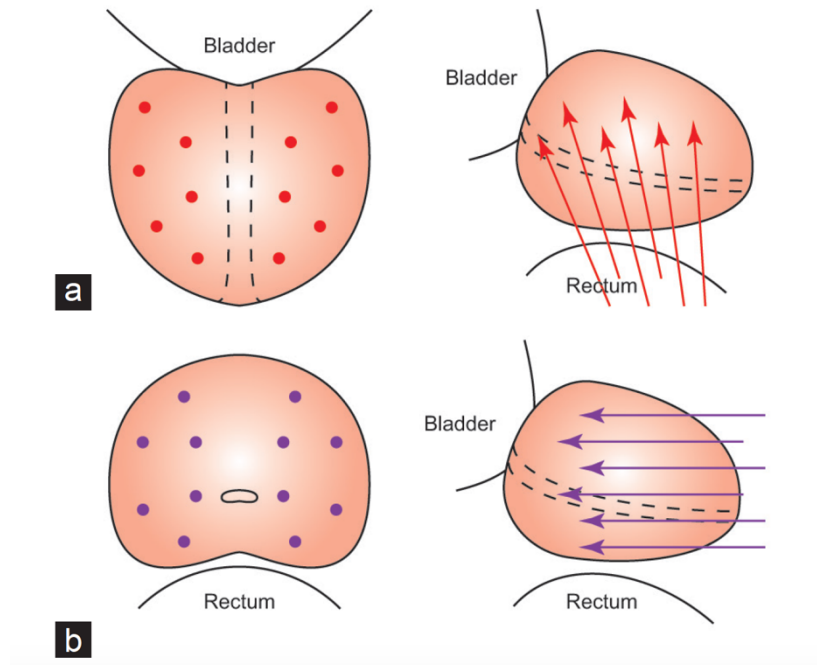
Categoría de PI-RADS	Significación
PI-RADS 1	Muy baja probabilidad de CaP clínicamente significativo
PI-RADS 2	Baja probabilidad de CaP clínicamente significativo
PI-RADS 3	Posibilidad intermedia de CaP clínicamente significativo
PI-RADS 4	Alta probabilidad de CaP clínicamente significativo
PI-RADS 5	Muy alta probabilidad de CaP clínicamente significativo

Se han realizado múltiples estudios para evaluar y establecer el papel de la RMNmp en el diagnóstico del CaP. El estudio PROMIS [23], publicado en 2017, compara la precisión en la detección de CaP clínicamente significativo de la RMNmp con la biopsia prostática transrectal guiada por ecografía. Los resultados del estudio muestran una sensibilidad del 93% (IC 95%: 0,88-0,96) de la RMNmp en comparación al 48% (IC 95%: 0,42-0,55) de la biopsia, y concluyen que la realización de una RMNmp como prueba inicial permitiría evitar la realización de un 27% de biopsias iniciales.

4.3.4. Biopsia prostática

El diagnóstico del CaP se realiza a través de su confirmación histopatológica. La introducción de la ecografía transrectal para la obtención de biopsias prostáticas representó un importante cambio en el diagnóstico del CaP [24]. Actualmente, el método estándar para la realización de las biopsias prostáticas es la guía dirigida mediante ecografía, por vía transrectal o perineal (Figura 3) [18]. La biopsia sistemática consiste en la obtención de 10 a 12 cilindros para realizar un muestreo aleatorio de ambos lóbulos de la próstata, desde la base al ápex [25]. Esta aproximación presenta una sensibilidad del 48% y un valor predictivo negativo del 74% para el diagnóstico de CaP clínicamente significativo [23].

Figura 3. Esquema de la biopsia transrectal y transperineal de 12 cilindros. (a) Biopsia transrectal en corte coronal y corte sagital. (b) Biopsia transperineal en corte coronal y corte sagital. Imagen tomada y adaptada de Jiang et al. [26].



Como se ha comentado anteriormente, la RMNmp permite identificar y localizar lesiones prostáticas sospechosas y su objetivo en el ámbito del diagnóstico del CaP es mejorar la calidad y la precisión de las biopsias prostáticas sistemáticas y permitir la realización de biopsias prostáticas dirigidas [23]. La biopsia prostática dirigida mejora las tasas de detección de CaP clínicamente significativo hasta en un 30% de casos y reduce un 17% el diagnóstico de CaP de bajo riesgo [27,28]. Actualmente las guías de la EAU recomiendan la realización de una RMNmp previamente a la biopsia, y llevar a cabo tanto la biopsia sistemática como la dirigida en caso de presentar lesiones sospechosas (PI-RADS ≥ 3) [18].

Las tasas de detección de CaP son comparables en las biopsias por vía transrectal o perineal si se realizan sin una RMNmp previa [29]. En cambio, las

tasas de detección de CaP clínicamente significativo en las biopsias dirigidas por RMNmp son mayores en el abordaje perineal, especialmente en las lesiones localizadas en la cara anterior prostática [30]. La principal complicación de la biopsia prostática es la infecciosa, y presenta tasas más elevadas en el abordaje transrectal [18].

4.3.5. Diagnóstico anatomopatológico

El tipo histológico más frecuente de CaP es el adenocarcinoma. A principios de los años 70 se describió un sistema de clasificación para ordenar la histología del CaP. Este sistema, descrito por D. Gleason, presenta 5 niveles en función de la desestructuración de la arquitectura de las glándulas prostáticas. La gradación de Gleason incluye el patrón más frecuente (patrón primario) y el menos frecuente (patrón secundario), y su suma define el patrón combinado de Gleason. Se ha visto que este sistema de gradación es un buen predictor del comportamiento de la enfermedad, independientemente del tratamiento que se proporcione. Una suma de Gleason 6 o inferior es indicativo de enfermedad indolente; en cambio, una suma de Gleason elevado ≥ 8 se asocia a enfermedad agresiva y con mayor probabilidad de diseminación metastásica [31].

En 2014, la Sociedad Internacional de Patología Urológica (*International Society of Urological Pathology -ISUP-*), adopta la propuesta de I. Epstein y propone un nuevo sistema de gradación basado en la clasificación de Gleason. Se establecen 5 grupos pronósticos (tabla 3) que se correlacionan con el riesgo de progresión de la enfermedad [32]. Este sistema refleja la biología del CaP de forma más precisa que el sistema de gradación de Gleason, simplifica el número de categorías y el

hecho que el valor más bajo sea 1 en lugar de 6, permite reducir el sobretratamiento del CaP indolente [32].

Tabla 3. Relación entre el patrón combinado de Gleason y el sistema de gradación de ISUP. Tomada y adaptada de Epstein et al. [32].

Grado de Gleason	Gradación ISUP	Definición histológica
2-6	1	Glándulas individuales, discretas y bien formadas
7 (3+4)	2	Predominantemente glándulas bien formadas con un menor componente de glándulas cribiformes, fusionadas o pobremente formadas.
7 (4+3)	3	Predominantemente glándulas cribiformes, fusionadas y mal formadas con un menor componente de glándulas bien formadas
8 (4+4, 3+5, 5+3)	4	Solo glándulas mal formadas, fusionadas, cribiformes. Predominantemente glándulas bien formadas y un menor componente sin glándulas o con necrosis. Predominantemente ausencia de diferenciación glandular o necrosis y un menor componente de glándulas bien formadas.
9-10	5	Ausencia de diferenciación glandular o necrosis con o sin glándulas cribiformes, mal formadas o fusionadas.

4.4. Estadaje del cáncer de próstata

El estadaje del CaP se basa en el sistema “*Tumour-Node-Metastasis*” (TNM), que se empezó a implementar en 1978 [33]. Sin embargo, en el CaP existen parámetros como el valor de PSA o el grado de diferenciación histopatológica que aportan información pronóstica [24]. En la tabla 4 se muestra la estadificación según el sistema TNM. La evaluación precisa del estadio de la enfermedad es

crucial para su manejo, por lo que el estadiaje incluye la evaluación de la afectación local y, a distancia, de la enfermedad [34].

En la práctica clínica se han desarrollado múltiples herramientas para estratificar los pacientes con CaP, cuyo objetivo es predecir la evolución de la enfermedad en función de diferentes variables clínicas. A pesar de que el objetivo principal de estas herramientas es predecir la mortalidad asociada al CaP en pacientes no tratados, la mayoría utilizan la recidiva bioquímica en pacientes tratados con intención curativa como variable de resultado. Uno de los primeros modelos fue descrito por D'Amico en 1998 y usa el valor de PSA, el estadio clínico local (cT) y el grado combinado de Gleason para predecir el riesgo de recidiva bioquímica después de un tratamiento inicial [35,36]. Otros ejemplos de herramientas de estratificación son la propuesta por la EAU (tabla 5), el “*Cancer of the Prostate Risk Assessment*” (CAPRA) o el nomograma del *Memorial Sloan Kettering Cancer Centre* [35,36].

Tabla 4. Clasificación clínica de TNM para el CaP. Tomada y adaptada de *TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition* [33].

T – Tumor primario (basado únicamente en el tacto rectal)	
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
T0	Sin evidencia de tumor
T1	Tumor no evidenciado clínicamente mediante tacto rectal
	T1a Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en $\leq 5\%$ del total de la muestra resecada
	T1b Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en $> 5\%$ del total de la muestra resecada
	T1c Tumor identificado mediante punción biopsia con aguja
T2	Tumor confinado a la glándula prostática
	T2a Tumor confinado a $\leq 50\%$ de un lóbulo prostático
	T2b Tumor confinado a $> 50\%$ de un solo lóbulo prostático
	T2c Tumor que compromete ambos lóbulos prostáticos
T3	Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática
	T3a Extensión extracapsular (uni o bilateral)
	T3b Tumor que invade vesícula(s) seminal(es)
T4	Tumor fijo que invade estructuras adyacentes: pared pelviana, recto, esfínteres externos, vejiga o músculos elevadores (excepto vesículas seminales)
N – Ganglios linfáticos regionales (pélvicos)	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis a ganglios linfáticos regionales
M – Metástasis a distancia	
Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
	M1a Ganglio(s) linfático(s) no regionales
	M1b Huesos
	M1c Otras localizaciones

Tabla 5. Grupos de riesgo de la Asociación Europea de Urología para la recidiva bioquímica en CaP localizado y localmente avanzado. Tomada y adaptada de [18].

Definición			
Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	
PSA < 10 ng/mL y GS < 7 (ISUP 1) y cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL O GS 7 (ISUP 2/3) O cT2b	PSA > 20 ng/mL O GS >7 (ISUP 4/5) O c T2c	Cualquier PSA Cualquier GS cT3-4 o cN+
Localizado			Localmente avanzado

GS = Grado de Gleason; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen

4.4.1. Estadiaje local

El estadiaje local previo al tratamiento permite evaluar la afectación local de la enfermedad. Es de especial interés la valoración de la posible afectación extracapsular (estadio cT3), ya que es un factor pronóstico importante. La RMNmp de 1.5 tesla ha demostrado una especificidad del 88% (IC 95%: 0,85-0,91) para la detección de estadio cT3, pero la sensibilidad se reduce al 61% (IC 95%: 0,54-0,67). El uso de RMN con campo magnético más potente, de 3 tesla, permite mejorar a sensibilidad al 63% (IC 95%: 0,52-0,73) [37].

La evaluación preoperatoria de la posible afectación extraprostática es importante por el elevado riesgo de presentar márgenes quirúrgicos positivos y puede condicionar la técnica quirúrgica, como la preservación de las bandeletas neurovasculares, [38]. Se han desarrollado nomogramas como las tablas de Partin o el nomograma del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, que

combinan información clínica como el estadiaje clínico, el valor de PSA y el resultado anatomopatológico de la biopsia, para predecir el estadio patológico del espécimen quirúrgico [39,40]. Recientemente se está introduciendo la información proporcionada por la RMNmp en estos nomogramas para mejorar su capacidad predictiva [41].

4.4.2. Estadiaje ganglionar

En cuanto a la categoría cN, que hace referencia a la afectación ganglionar, la tomografía computarizada (TC) y la RMN evalúan la posible afectación ganglionar mediante el análisis del tamaño y morfología de las adenopatías. Sin embargo, su sensibilidad y especificidad son bajas. Por este motivo, los nomogramas que combinan información clínica y anatomopatológica (PSA, Gleason, cT) permiten identificar los pacientes con alto riesgo de afectación ganglionar, quienes son tributarios de linfadenectomía pélvica extendida [42].

4.4.3. Evaluación de metástasis

Los principales lugares de afectación metastásica del CaP son los ganglios linfáticos y el hueso. El desarrollo de metástasis viscerales suele asociarse a estadios avanzados de la enfermedad, CaP resistente a la castración o variantes histológicas especiales [43]. La gammagrafía ósea es el método más utilizado para la evaluación de las metástasis óseas en el CaP y utiliza fosfonatos marcados con tecnecio (Tc^{99m}) que se incorporan a la matriz ósea. La captación del radiotrazador no es específica del tumor, de forma que presenta una sensibilidad del 59% (IC 95%: 0,55-0,63) y una especificidad del 75% (IC 95%: 0,71-0,79) para la detección de lesiones óseas metastásicas [34,44].

Para la evaluación de la posible afectación metastásica visceral, actualmente se incluye la realización de un TC abdominopélvico. A pesar de ello, su sensibilidad y especificidad son bajas, sobre todo en casos con valores de PSA inferiores a 20 ng/mL [34]. En este contexto, el PET-TC está ganando importancia en el estadiaje y manejo del CaP. Se trata de pruebas de imagen que se basan en la biología molecular del CaP, de forma que permiten obtener valores de sensibilidad y especificidad mayores que con las pruebas de estadiaje convencionales [34]. El PET-TC con PSMA utiliza moléculas marcadas con galio⁶⁸ que se unen con alta afinidad al receptor de PSMA (*prostate-specific membrane antigen*), que se expresa en las membranas de las células tumorales [45]. En un ensayo clínico publicado recientemente se compara la precisión del PET-TC PSMA con el estadiaje convencional con gammagrafía ósea y TC. Los resultados del estudio muestran una precisión diagnóstica del 92% (IC 95%: 0,88-0,95) del PET-TC PSMA en comparación al 65% (IC 95%: 0,60-0,69) de las pruebas radiológicas convencionales [45].

4.5. Tratamiento del cáncer de próstata localizado

4.5.1. Vigilancia activa

La vigilancia activa (VA) es una opción terapéutica que consiste en evitar o posponer un tratamiento radical en pacientes con CaP de bajo riesgo. Su principal objetivo es evitar el sobretratamiento y los efectos adversos del mismo sin perder la posibilidad de curación de la enfermedad mediante algún tratamiento radical. Se realiza un seguimiento estrecho y se ofrece el tratamiento activo si se evidencia progresión de la enfermedad o por decisión del paciente [46,47]. El

potencial metastásico y letal del CaP de bajo riesgo es bajo, pero en el diagnóstico inicial existe una probabilidad de infraestadiaje que se encuentra alrededor de un 30% de los casos, aunque en algunas series este valor se eleva hasta el 50% [46–48]. Se ha visto que en pacientes incluidos en protocolos de VA, hasta un 50% de ellos presentan reclasificación a lo largo del seguimiento [46,47]. El infraestadiaje inicial puede representar un problema para los pacientes incluidos en VA, ya que el hallazgo de un patrón de Gleason 4 en el espécimen quirúrgico se asocia a un aumento del riesgo de recidiva bioquímica [48].

Los principios de los protocolos de VA se basan en una correcta selección de los pacientes según el riesgo de la enfermedad y la esperanza de vida, la confirmación de la enfermedad de bajo riesgo catalogada inicialmente, la monitorización estrecha para la detección precoz de progresión de la enfermedad y el tratamiento activo si lo requiere [47]. Los primeros protocolos de VA se establecieron a mediados de los años 90 en la Universidad de Toronto y la Universidad John Hopkins de Baltimore y sus resultados, en términos de supervivencia, fueron prometedores y equiparables a los del tratamiento activo [46,47]. En el estudio publicado en 2014 por Klotz et al. se objetivó una supervivencia a los 10 años de seguimiento del 98,1% y a los 15 años del 94,3%. La tasa de mortalidad asociada al CaP fue del 1% y la tasa de aparición de metástasis del 1.3% [49]. El estudio DETECTIVE intenta establecer un consenso sobre los criterios de inclusión, seguimiento y los criterios de reclasificación en los pacientes candidatos a VA [50].

Para la selección de los pacientes candidatos a VA se requiere una estadificación correcta del tumor con la información clínica y anatomopatológica y una estimación adecuada de la esperanza de vida del paciente [47]. Los criterios de inclusión más aceptados son: CaP ISUP grupo 1, estadio clínico cT1c-cT2a, PSA <10 ng/mL y densidad de PSA <0,15 ng/mL/cc. Se puede considerar la inclusión de pacientes con CaP ISUP grupo 2, si presentan características favorables (PSA < 10 ng/mL, estadio clínico \leq cT2a y baja carga tumoral en la biopsia) [50].

Respecto la monitorización de los pacientes en VA, los protocolos usan la combinación de biopsias prostáticas de repetición, análisis de PSA seriados y tacto rectal, con la finalidad de identificar una posible enfermedad más agresiva que la diagnosticada inicialmente [47]. Se recomienda realizar un tacto rectal anual y un análisis de PSA como mínimo cada 6 meses [50]. En los últimos años la RMN ha ganado importancia en el seguimiento de los pacientes en VA, tanto como prueba inicial como para identificar progresión de la enfermedad durante el seguimiento. Como prueba inicial, presenta un valor predictivo negativo de hasta el 96% [51,52]. La realización de biopsias dirigidas junto a la biopsia sistemática de confirmación aumenta la detección de CaP clínicamente significativo, por lo que se recomienda realizar una RMN previamente a la biopsia de confirmación [18,52,53]. Asimismo, la incorporación de la RMN en el seguimiento de pacientes en VA con factores de buen pronóstico (RMN negativa, cinética lenta de PSA, densidad de PSA baja) podría reducir la realización de biopsias prostáticas de repetición [53].

4.5.2. Radioterapia y braquiterapia

A principios de los años 60 se demostró la efectividad de la radioterapia externa en el tratamiento curativo del cáncer de próstata [54]. Posteriormente se observó que la combinación del tratamiento radioterápico con terapia de deprivación androgénica (TDA) mejoraba los resultados oncológicos y retrasaba la progresión de la enfermedad [24].

La irradiación terapéutica se puede administrar en dos modalidades: la radioterapia externa y la braquiterapia. En la radioterapia externa, la radiación proviene de haces generados al exterior del paciente. Existen diferentes modalidades, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la radioterapia estereotáxica y la terapia con protones. La braquiterapia consiste en la implantación de materiales radioactivos en el tumor, o adyacentes a él, de forma que se pueden administrar altas dosis de radiación directamente al órgano o área a tratar [55]. Actualmente se considera que la IMRT con radioterapia guiada por imagen es la mejor alternativa para el tratamiento radioterápico del CaP [18]. La IMRT permite colimar los haces y generar campos de radiación no uniformes para ajustar la radiación recibida a nivel de la próstata y las vesículas seminales y evitar la irradiación de estructuras como el recto y la vejiga. De esta forma se pueden administrar dosis elevadas de radiación a nivel prostático (74-80 Gy) en períodos limitados de tiempo, estrategia llamada también escalada de dosis. Con esta aproximación se reduce la toxicidad genitourinaria y rectal y mejora el control bioquímico de la enfermedad [56,57].

La terapia de supresión androgénica combinada con la radioterapia externa en pacientes con CaP localizado con marcadores desfavorables y CaP localmente avanzado mejora la supervivencia global y la supervivencia cáncer-específica. Parece que la TDA aumenta la radiosensibilidad de las células prostáticas y aumenta su vulnerabilidad a la radiación. También parece prevenir la diseminación de micrometástasis mediante la inhibición en la síntesis de ADN, la proliferación celular y el aumento de la apoptosis [57]. El estudio RTOG 85-31, publicado en 2005, que incluye 977 pacientes con CaP de alto riesgo aleatorizados a recibir radioterapia en monoterapia o radioterapia combinada con TDA, objetivó una mejoría en la supervivencia global a los 10 años, una reducción en las recidivas locales y en las metástasis a distancia [58]. Se han realizado múltiples estudios para evaluar la duración más adecuada de la TDA. Actualmente las guías de la EAU recomiendan 6 meses de tratamiento en pacientes de riesgo intermedio y 3 años en pacientes de alto riesgo [18].

La braquiterapia para el tratamiento del cáncer de próstata se puede administrar en dos regímenes: braquiterapia de baja dosis i braquiterapia de alta dosis. En el primer caso se implantan semillas radioactivas con Iodine-125 de forma permanente en la próstata y está indicada como monoterapia en pacientes con CaP de bajo riesgo. La braquiterapia de alta dosis consiste en la inserción temporal de catéteres con Iridio-192 a nivel de la próstata con alta capacidad radioactiva. Esta técnica suele usarse en combinación con la radioterapia externa como refuerzo a la radiación recibida a nivel prostático [55].

En 2016 se publicó un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparaban los resultados a largo plazo de una monitorización activa (no cumplía los criterios de VA actuales), prostatectomía radical y radioterapia en pacientes con CaP localizado. La mortalidad asociada al CaP, con una media de seguimiento de 10 años, no presentó diferencias entre grupos y los pacientes que recibieron cirugía o radioterapia presentaron tasas de progresión de la enfermedad y de desarrollo de metástasis inferiores al grupo sometido a VA [59].

4.5.3. Cirugía

4.5.3.1. Prostatectomía radical

La prostatectomía radical (PR) es el procedimiento quirúrgico estándar para el tratamiento del CaP localizado en pacientes con una esperanza de vida superior a 10 años. Consiste en la exéresis completa de la glándula prostática, con su cápsula y las vesículas seminales, y posteriormente se realiza una anastomosis uretro-vesical [18]. El principal objetivo del tratamiento quirúrgico es el control oncológico, pero la calidad de vida del paciente puede verse negativamente afectada, de forma que es de gran importancia evaluar los resultados funcionales después de la PR. La incontinencia urinaria y la disfunción eréctil son las dos complicaciones con mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico [60].

La primera PR se describió en 1905 y se realizó a través de un abordaje perineal y posteriormente se desarrolló la vía suprapúbica. En 1997 se publicaron los primeros casos de PR laparoscópica (PRL) con el objetivo de reducir la morbilidad postoperatoria y permitir una recuperación postquirúrgica más rápida. Más

recientemente se ha introducido la PR asistida por robot (PRR), siendo ésta la técnica actualmente más utilizada cuando se dispone de esta tecnología [61].

4.5.3.2. Linfadenectomía pélvica

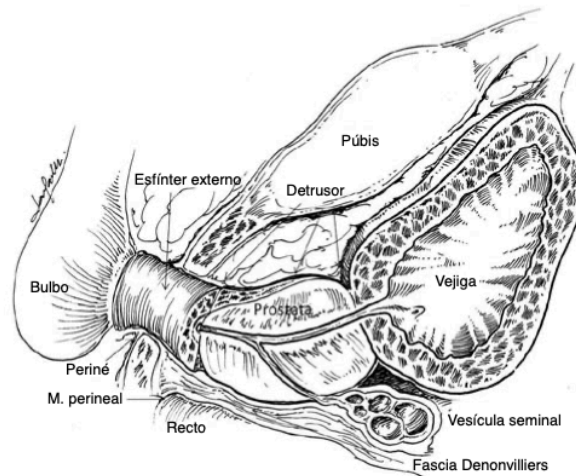
El papel de la linfadenectomía pélvica en el manejo del CaP es controvertido. Actualmente se considera el método más preciso para el estadiaje de la afectación ganglionar pero su impacto terapéutico está menos claro. La realización de la linfadenectomía pélvica extendida permite el estadiaje ganglionar correcto en el 94% de los pacientes y debe incluir las cadenas ilíacas interna y externa y obturatriz [62]. Las guías de la EAU recomiendan la realización de una linfadenectomía pélvica extendida en los casos de CaP de riesgo intermedio y alto cuando el riesgo de afectación ganglionar supera el 5% [63].

4.6. Prostatectomía radical

4.6.1. Anatomía quirúrgica

Durante las últimas décadas, el tratamiento quirúrgico del CaP ha presentado grandes cambios que han permitido una mejoría en el control oncológico y en sus resultados funcionales, gracias a avances en el conocimiento de la anatomía prostática y en las técnicas quirúrgicas. La comprensión de la anatomía prostática es de gran importancia antes de realizar la prostatectomía radical, independientemente del abordaje [64]. En la figura 4 se puede observar la relación de las estructuras pélvicas.

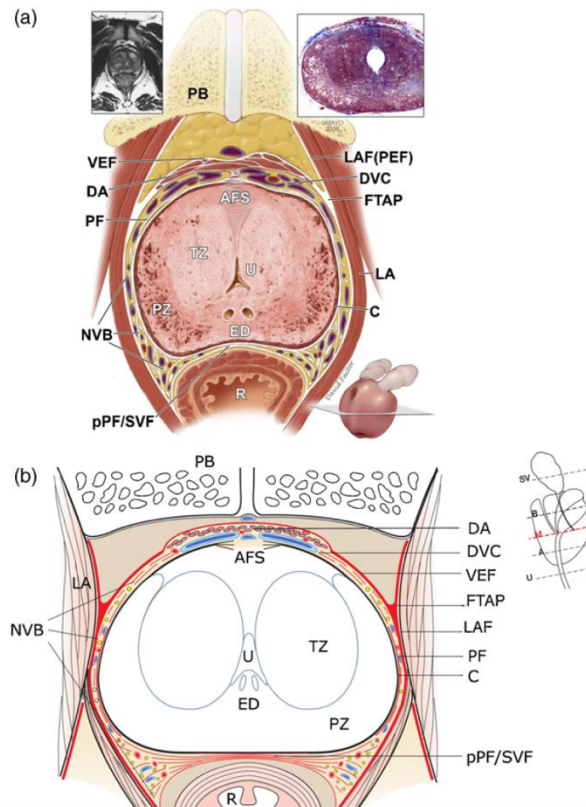
Figura 4. Relación de las estructuras pélvicas en una sección sagital de la próstata. Tomada y adaptada de Secin et al. [65].



4.6.1.1. Fascias prostáticas

La próstata está rodeada por una capa fibromuscular, adherida e inseparable del estroma prostático, llamada cápsula prostática. Sobre la superficie exterior prostática existen unas fascias periprostáticas formadas por tejido colágeno y adiposo y en función de su localización pueden constituir la fascia periprostática anterior, lateral y posterior (Figura 5). La fascia anterior se extiende desde el cuello vesical, cubre el complejo venoso dorsal y se fusiona en la línea media con el estroma fibromuscular prostático. La fascia lateral, adyacente a la fascia del elevador del ano, se extiende hacia la zona posterior y abraza las bandeletas neurovasculares. La fascia posterior, también llamada fascia de Denonvilliers, recubre la superficie posterior de la próstata y las vesículas seminales y se extiende distalmente hacia el ápex prostático hasta la unión prostatouretral, en continuidad con el tendón central del periné [64,66].

Figura 5. Sección axial de la próstata y fascias periprostáticas a nivel medio de la próstata: (a) Corte anatómico; (b) Esquema. Imagen tomada y adaptada de Walz et al. [64].



AF = estroma fibromuscular anterior; C = cápsula prostática; DA = detrusor; DVC = complejo venoso dorsal; ED = conductos eyaculadores; FTAP = arco tendinoso de la pelvis; LA = músculo elevador del ano; LAF = fascia del elevador del ano; NVB = bandeletas neurovasculares; PB = pubis; PEF = fascia endopélvica parietal; PF = fascia prostática; pPF/SVF = fascia prostática posterior/fascia de las vesículas seminales (fascia de Denonvilliers); PZ = zona periférica; R = recto; TZ = zona de transición; U = uretra; VEF = fascia endopélvica visceral.

4.6.1.2. Bandeletas neurovasculares

El plexo hipogástrico anterior o plexo pélvico, que contiene fibras simpáticas y parasimpáticas, es el responsable de los mecanismos de continencia urinaria, micción y eyaculación. El plexo pélvico desciende entre la vejiga y el recto y se lateraliza a nivel del cuello vesical. Las fibras anteriores inervan la vejiga, la próstata, las vesículas seminales y los vasos deferentes; las fibras posteriores originan los nervios cavernosos, responsables de la erección. Caudalmente a las

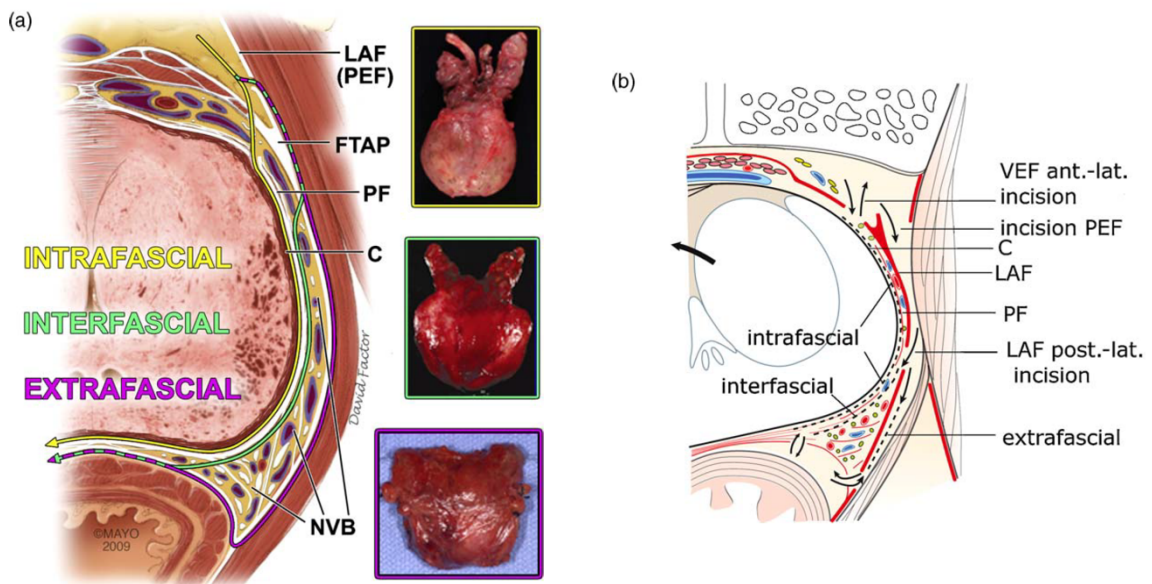
vesículas seminales se acompañan de estructuras vasculares, por lo que se conocen como bandeletas neurovasculares [64,65,67].

Las bandeletas neurovasculares fueron descritas por Walsh et al. en 1983 [68]. Descienden a nivel de la cara posterolateral prostática, adyacentes a los pedículos prostáticos, hasta el ápex, donde se encuentran cercanas al esfínter uretral. A pesar de que inicialmente se describieron en posición posterolateral, se han realizado múltiples estudios anatómicos para conocer la distribución exacta de los nervios autonómicos periprostáticos. Existe una amplia variación individual y hasta un 18% de las fibras nerviosas se pueden situar a nivel anterolateral [69]. A nivel del ápex prostático las bandeletas se encuentran predominantemente laterales y dorsolaterales y a través del diafragma urogenital se dirigen por el lateral de la uretra para inervar los cuerpos cavernosos [64].

El conocimiento neural y fascial de la próstata es de especial interés en la PR. Durante la ejecución de una PR con preservación de bandeletas neurovasculares, es importante tener en cuenta los planos de disección entre ambas estructuras, tal y como se muestra en la figura 6 [64]. La disección intrafascial sigue el plano de la cápsula prostática, permaneciendo medial a la fascia prostática a nivel anterolateral y anterior a la fascia de Denonvilliers. Esta disección permite la preservación completa de las bandeletas neurovasculares, pero es el abordaje con más riesgo de lesión de la cápsula prostática. La disección interfascial se realiza lateral a la fascia prostática a nivel anterolateral y posterolateral combinada con una disección medial de las bandeletas neurovasculares, que se movilizan y en algunas ocasiones requieren una resección parcial de las mismas.

Esta aproximación permite mantener más tejido alrededor de la próstata y por tanto mayor seguridad oncológica. La disección extrafascial se realiza lateral a la fascia del elevador del ano y posterior a la fascia de Denonvilliers, por lo que se reseca completamente la bandeleta [64,70]. En 2013, Tewari et al. postularon que la preservación de las bandeletas neurovasculares no era necesariamente una variable dicotómica y establecieron la posibilidad de distintos grados de preservación neurovascular. Estos autores confirmaron que, a mayor preservación, los resultados funcionales, tanto a nivel de erección como de continencia urinaria, eran mejores [71].

Figura 6. Sección axial de la próstata con tres planos de disección (intrafascial: amarillo; interfascial: verde; extrafascial: morado): (a) Corte anatómico; (b) Esquema. Imagen tomada y adaptada de Walz et al. [64].

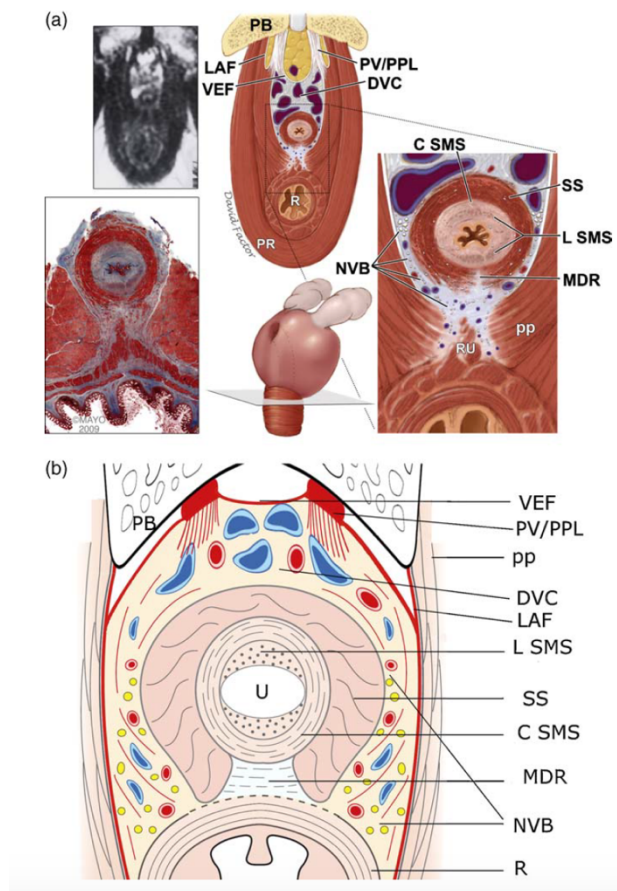


C = cápsula prostática; FTAP = arco tendinoso de la pelvis; LAF = fascia del elevador del ano; NVB = bandeleta neurovascular; PEF = fascia endopélvica parietal; PF = fascia prostática; VEF = fascia endopélvica visceral

4.6.1.3. Complejo esfinteriano uretral y rabdoesfínter

El complejo uretral esfinteriano externo se encuentra distal al ápex prostático y consta de dos tipos musculares. La capa más externa o rabdoesfínter, está formada por músculo estriado y tiene forma de herradura. Se origina de fibras del diafragma pélvico y se inserta en el ápex y cara anterior prostáticas. El tejido muscular es más grueso a nivel ventral y ventrolateral. La parte más posterior no contiene músculo, sino que está interrumpido por el tejido tendinoso del rafe medio. Esta conformación asimétrica sugiere que en la contracción del rabdoesfínter, el tejido conectivo funciona de apoyo y las paredes anterolaterales se desplazan hacia la pared posterior [64,72,73]. La capa más interna del esfínter envuelve la uretra y está formada por músculo liso. A su vez, la uretra contiene una capa más externa con una distribución circunferencial de fibras musculares y una capa más interna con una distribución longitudinal de las fibras [64,72]. En la figura 7 se puede observar la conformación del complejo esfinteriano uretral.

Figura 7. Sección axial a nivel del complejo esfinteriano uretral: (a) Corte anatómico; (b) Esquema. Imagen tomada y adaptada de Walz et al. [64].



DVC = complejo venoso dorsal; LAF = fascia del elevador del ano; MDR = rafe medio dorsal; NVB = bandeletas neurovasculares; PB = pubis; PV/PPL = ligamento pubovesical/puboprostático; PR = músculo puborectal; R = recto; RU = músculo rectouretral; SS = esfínter estriado (rabdoesfínter); C SMS = esfínter liso circular; L SMS = esfínter liso longitudinal; U = uretra; VEF = fascia endopélvica visceral.

4.6.2. Historia y evolución de la prostatectomía radical

En 1905, H. H. Young describió la prostatectomía radical por vía perineal. Las principales ventajas del abordaje perineal son el buen acceso al ápex prostático y a los pedículos vasculares y la buena exposición a la hora de realizar la anastomosis uretro-vesical. En cambio, sus principales inconvenientes son el riesgo de fístula, de lesión rectal y la imposibilidad de realizar una linfadenectomía pélvica con el mismo abordaje. En 1945, T. Millin describió y popularizó la

prostatectomía por vía retropúbica. Durante las siguientes décadas se describieron modificaciones a la técnica quirúrgica, pero entre 1960 y 1980 la prostatectomía radical cayó en desuso debido al tratamiento estrogénico, el bajo porcentaje de pacientes que debutaban con enfermedad localizada y las dificultades de la técnica. A partir de los años 90, gracias a la introducción del PSA en la práctica clínica, la posibilidad de realizar biopsias prostáticas guiadas por ecografía y las aportaciones de P. Walsh, se inició la popularización de la PR como tratamiento del CaP localizado. En 1983 P. Walsh describió la PR con preservación de las bandeletas neurovasculares, permitiendo el mantenimiento de la función eréctil y mejores tasas de continencia y se estableció como tratamiento quirúrgico estándar del CaP localizado [74,75].

La experiencia quirúrgica redujo las tasas de complicaciones y mejoró la supervivencia libre de enfermedad [76], no obstante, los principales inconvenientes de la cirugía abierta eran la gran incisión abdominal, el dolor postoperatorio, la estancia hospitalaria larga y la recuperación postquirúrgica lenta. Estos factores empezaron a corregirse con la cirugía mínimamente invasiva. La PRL se describió inicialmente por Schuessler et al. [77]. En las primeras publicaciones se describían tiempos quirúrgicos largos y resultados moderados en relación a la presencia de márgenes quirúrgicos, complicaciones postoperatorias y resultados funcionales [78]. Los principales problemas de las primeras experiencias mínimamente invasivas eran el control del complejo venoso dorsal, la disección apical y la realización de la anastomosis vesicouretral [79]. Posteriormente, en 1998, el equipo del Hospital Montouris de Paris perfeccionó la técnica mínimamente invasiva replicando los pasos de la cirugía abierta [80].

Progresivamente la técnica laparoscópica permitió reducir la estancia hospitalaria, la pérdida sanguínea e igualar los resultados oncológicos a los del abordaje abierto [80].

A principios de la década del 2000 se introdujo la tecnología robótica, con la que se reducía la curva de aprendizaje y permitía visión tridimensional magnificada, siete grados de movimiento en los instrumentos que mimetizaban el movimiento de las manos, mejor ergonomía y mayor facilidad en la realización de suturas y nudos. Estos hechos han permitido que la PR robótica (PRR) se establezca como un procedimiento habitual en los centros con disponibilidad de tecnología robótica [81].

La primera PRR se realizó en Alemania en 2001 y existen pocos estudios aleatorizados que comparen las distintas técnicas quirúrgicas. La revisión de Cochrane más reciente concluye que no hay diferencias entre los resultados funcionales y oncológicos entre los diferentes abordajes [81]. Por el contrario, el metaanálisis publicado por Lee et al. sugiere que la cirugía robótica permite mejorar las tasas de recidiva bioquímica, la función eréctil y la continencia urinaria y reducir las complicaciones postoperatorias respecto la PRL [82]. La visión tridimensional que aporta la cirugía robótica permite realizar una disección más fina de las fascias periprostáticas y de las bandeletas neurovasculares, hecho que puede explicar la mejoría en los resultados de continencia urinaria y disfunción eréctil. En el metaanálisis se obtiene un beneficio de la PRR respecto la PRL en la incontinencia urinaria, con un riesgo relativo de 0,43 (IC 95%: 0,31-0,6), y en la mejoría de la función eréctil, con un riesgo relativo 1,38 (IC 95%: 1,11-1,70) [82].

La utilización de la tecnología robótica también parece asociarse a una menor tasa de márgenes quirúrgicos positivos, que a su vez puede reducir las tasas de recidiva bioquímica y de tratamientos adyuvantes postquirúrgicos [83].

4.6.3. Técnica quirúrgica: prostatectomía radical robótica

En la PRR se utiliza en la mayor parte de los casos el abordaje intraperitoneal. Después de la colocación de los trocares, se realiza una incisión en el peritoneo para acceder al espacio de Retzius. Posteriormente se identifican el cuello vesical y la base prostática y se incide en la fascia endopélvica. Se separan las fibras de los músculos elevadores del ano de la superficie prostática desde la base al ápex prostático y se exponen el complejo venoso dorsal (DVC) y la uretra. Para el control del DVC se han descrito diversas técnicas, como el clipaje, la sutura continua y la sutura y suspensión [75]. La técnica de sutura y suspensión, descrita por Patel et al., consiste en el paso de un segundo punto después del punto de ligadura del DVC, para estabilizar la uretra y el DVC al periostio púbico [84]. Seguidamente, se realiza la identificación y apertura anterior del cuello vesical. La disección posterior del cuello requiere identificar y separar cuidadosamente el plano entre la vejiga y la próstata. Se localizan las vesículas seminales y se seccionan los conductos deferentes. La disección de las vesículas seminales permite la identificación de la fascia de Denonvilliers, que se incide y permite acceder a un plano avascular entre la cápsula prostática posterior y el recto. La disección de las bandeletas neurovasculares se puede realizar de forma anterógrada o retrógrada. En este paso, conviene utilizar poca tracción y evitar la energía térmica para minimizar las lesiones a este nivel. Una vez liberadas las

bandeletas se liga el pedículo prostático. Finalmente, se libera y secciona la uretra y se disecciona el ápex prostático [75].

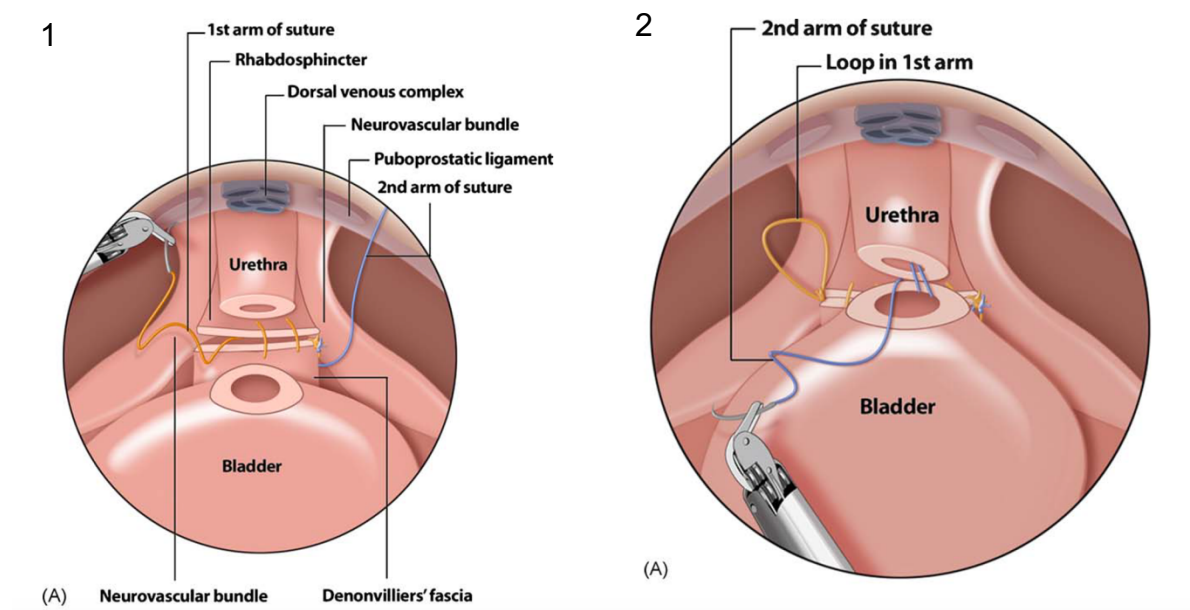
Previamente a la realización de la anastomosis uretro-vesical se puede realizar la reconstrucción posterior del rabdoesfínter (RPR), variación técnica aplicada por Rocco et al. en la PRR en 2007 [85]. A continuación, se realiza la anastomosis uretro-vesical mediante una sutura continua, iniciándola en su parte posterior. Antes de la finalización de la sutura se realiza el sondaje vesical con una sonda Foley [75].

4.6.4. Reconstrucción posterior del rabdoesfínter

El rafe medio, que aporta parte del soporte posterior cuando se produce la contracción del esfínter, se debilita durante la disección del rabdoesfínter en la PR [73]. En 2001, Rocco et al. [86] describieron la RPR, una variación técnica de la PR retropúbica descrita por P. Walsh. Esta modificación técnica consiste en una sutura en dos planos del aspecto posterior del rabdoesfínter: en primer lugar, se fija el rafe medio a la fascia de Denonvilliers residual y seguidamente, este primer plano se fija a la pared posterior de la vejiga [87], tal y como se muestra en la figura 8. Se postula que con esta variación técnica se consigue una mayor longitud funcional y anatómica del complejo esfinteriano uretral, previene su retracción, aporta soporte posterior para facilitar una contracción más efectiva del rabdoesfínter y evita tensión innecesaria en la anastomosis vesicouretral [73,87]. En 2007, Rocco F et al. [85] publicaron los primeros resultados de la técnica en un estudio que incluía 250 pacientes en el grupo al que se realizó RPR y 50 pacientes como grupo control retrospectivo. En el trabajo se reporta una mejoría

en los resultados de continencia urinaria precoz (a los 3, 30 y 90 días). Se define la continencia urinaria como la utilización de 0-1 absorbentes y se obtuvieron unas tasas de continencia del 62,4%, 74% y 85,2% a los 3, 30 y 90 días en el grupo de RPR comparado con el 14%, 30% y 46%, respectivamente, en el grupo control, siendo todos los resultados estadísticamente significativos. En cambio, las tasas de continencia al año no difirieron entre grupos (94% y 90% respectivamente).

Figura 8. Esquema de los dos planos suturados en la reconstrucción posterior del rabdoesfínter. 1. Primera capa de la reconstrucción posterior. 2. Segunda capa de la reconstrucción posterior. Imagen tomada y adaptada de Coelho et al. [88].



En la descripción inicial de la técnica, en cirugía abierta, las suturas se describen como puntos sueltos, dada la situación anatómica y la complejidad quirúrgica. Al trasladar la técnica de la PRR a la cirugía laparoscópica se empezaron a utilizar suturas continuas [73]. También en 2007, Rocco B et al. [89] replicaron la técnica de la RPR a la PRL. Se trata de un estudio prospectivo que incluye 31 pacientes

en cada grupo y define la continencia urinaria como la utilización de 0-1 compresas. Se obtiene una mejoría en las tasas de continencia con la aplicación de la PRR a los 3 y 30 días, pero no a los 90 días o al año.

Posteriormente se describió la técnica robótica de la RPR. Coelho et al. [88], en 2011, publicaron un estudio que incluye 803 pacientes, 473 de los cuales en el grupo de RPR, en el que se evaluó la continencia urinaria mediante cuestionarios específicos de incontinencia (EPIC) a las 1, 4, 12 y 24 semanas después de la retirada de la sonda vesical. En cuanto a las tasas de continencia, obtuvieron mejores resultados a corto plazo en el grupo de RPR (28,7% y 51,6% a las 1 y 4 semanas en el grupo RPR comparado con 22,7% y 42,7% en el grupo control respectivamente). Las tasas de continencia a las 12 y 24 semanas no variaron entre grupos.

En 2016, Grasso et al. [60] publicaron un metaanálisis en el que se analiza el efecto de la RPR en la continencia urinaria. En él se incluyen 21 estudios, tres de los cuales son ensayos clínicos aleatorizados. El análisis combinado de todos los estudios, independientemente de la técnica quirúrgica utilizada, muestra que la RPR permite una mejoría en la continencia urinaria a los 3-7 días, a los 30 días, a los 90 días y a los 180 días después de la retirada de la sonda vesical. La principal limitación del trabajo es la gran heterogeneidad que hay entre los trabajos incluidos: la definición de continencia urinaria y los métodos para su evaluación no son uniformes en todos los estudios y en algunos de los trabajos la técnica quirúrgica utilizada presenta algunas diferencias respecto la descrita originalmente.

4.7. Complicaciones de la prostatectomía radical

A pesar del buen control oncológico que aporta la PR, es de gran importancia tener en cuenta los efectos adversos de la cirugía, ya que implican cambios en la calidad de vida de los pacientes. Según el estudio publicado por la EORTC en 2019, previamente a la cirugía, la gran mayoría de pacientes tenían un estado general bueno o excelente antes de la cirugía y hasta un 15% de ellos presentaron un descenso significativo en la calidad de vida después de la PR. La incontinencia urinaria y la disfunción eréctil son las complicaciones más frecuentes de la cirugía [61].

4.7.1. Incontinencia urinaria

4.7.1.1. Fisiopatología de la incontinencia urinaria

La continencia urinaria depende de la interacción entre el músculo liso y el músculo estriado. Ha habido debate sobre el mecanismo implicado en la aparición de la incontinencia urinaria después de la PR y actualmente se considera que su fisiopatología es multifactorial y aparece tanto por alteraciones anatómicas como funcionales [90]. Parece que algunos de los mecanismos implicados en su aparición son la deficiencia intrínseca del esfínter uretral, la falta o lesión de algunos mecanismos de soporte uretral, la reducción de la longitud de la uretra membranosa, la hiperactividad del detrusor o alteraciones en la sensibilidad del esfínter o la vejiga [91,92].

4.7.1.2. Definición y métodos de medida

La incontinencia urinaria es un síntoma definido por la queja de la pérdida involuntaria de orina [93]. Es una de las complicaciones más frecuentes de la PR y la que genera mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes [18,87,94]. Su incidencia oscila considerablemente en función de la técnica quirúrgica y los métodos de evaluación utilizados [18,94]. En un estudio publicado en 2019 por Holze et al. [95], en el que compararon diferentes definiciones de continencia, concluyeron que las tasas de continencia variaban considerablemente en función de la definición utilizada.

Actualmente no existe una definición estandarizada de incontinencia urinaria después de la PR, de forma que existe una gran variedad en la forma de evaluarla en la literatura. Este hecho es el principal inconveniente a la hora de comparar los estudios que la evalúan. Asimismo, la variedad en los tipos de estudio y sus diseños, instrumentos de medida, métodos de recogida de datos y tiempos de seguimiento variables, suponen un obstáculo a la hora de realizar estudios comparativos [95].

Uno de los métodos de evaluación de la continencia urinaria postoperatoria es la valoración de la cantidad de protectores utilizados diariamente. Se trata de una forma sencilla y accesible para los pacientes [96]. Algunos estudios han demostrado que existe relación entre el número de absorbentes y los resultados en cuestionarios sobre la calidad de vida [97]. Asimismo, se trata de una de las preguntas incluidas en el cuestionario *Expanded Prostate Cancer Index Composite* (EPIC) [96]. A pesar de ello, la cantidad de absorbentes no presenta

una buena correlación con la pérdida urinaria, ya que existe una amplia variabilidad interpersonal a la hora del recambio de los mismos [98].

La evaluación del peso de los protectores utilizados diariamente (*pad test*) es una forma de evaluación de la continencia más objetiva, ya que permite medir la cantidad de orina perdida durante 24 horas [98,99]. Se trata de un test fiable y reproducible y actualmente es la prueba referente para la evaluación de la continencia urinaria [98,99]. A pesar de ello, su realización requiere una gran implicación del paciente, hecho que limita su realización [96].

Los cuestionarios específicos de incontinencia, como el “*International Consultation on Incontinence Questionnaire- Short Form*” (ICIQ-SF), el EPIC o el “*Overactive Bladder Questionnaire*” [96,100], son herramientas de medida de la incontinencia que aportan validez y reproducibilidad. El cuestionario ICIQ-SF presenta una buena correlación con el número de absorbentes utilizados a los 12 meses de la PR [96].

En 2013, Borregales et al. [101] realizaron una revisión sistemática sobre las diferentes definiciones de continencia urinaria y concluyeron que la “ausencia de utilización de protectores” era la más óptima, ya que además presentaba gran concordancia con el cuestionario ICIQ-SF. Asimismo, en un trabajo recientemente publicado por Assem et al. [100], la definición que mejor refleja la percepción de los pacientes sobre la incontinencia es la ausencia de utilización de protectores complementada con la utilización de cuestionarios como el ICIQ-SF.

4.8. Justificación del proyecto

El CaP es una de las neoplasias con mayor incidencia entre la población masculina y se estima que en 2022 se diagnosticarán más de 30.000 nuevos casos en España [102]. Con la introducción del PSA sérico en la práctica clínica se ha incrementado el diagnóstico de pacientes con CaP en estadios localizados, muchos de ellos jóvenes y asintomáticos. Una de las opciones terapéuticas en los estadios localizados es la PR y la estandarización de la técnica quirúrgica ha permitido obtener resultados oncológicos óptimos y reproducibles [101]. Sin embargo, sus resultados funcionales son menos prometedores. Este hecho adquiere importancia si se tiene en cuenta que la mayor parte de los pacientes sometidos al tratamiento quirúrgico tienen funciones urinarias y sexuales preservadas. En este escenario, la evaluación de los resultados funcionales es de gran importancia y ha estimulado el desarrollo de técnicas quirúrgicas con menor morbilidad y mejores resultados funcionales que la PR abierta [101,103,104].

La incontinencia urinaria es la complicación de la PR que se asocia a una mayor reducción en la calidad de vida de los pacientes, porque puede condicionar restricciones físicas y psicosociales [105]. A pesar de ello, su definición y métodos de evaluación carecen de estandarización, de forma que existe una gran heterogeneidad en los estudios que la evalúan [97]. Algunos métodos usados para valorar la continencia, como el número de absorbentes utilizados, presenta mala correlación con el volumen de pérdidas urinarias, dado que existe una gran variabilidad entre los pacientes a la hora de recambiarlos [98].

El conocimiento de la anatomía prostática y periprostática ha permitido la identificación de estructuras responsables de mantener la continencia y se han desarrollado múltiples variaciones técnicas cuyo objetivo es mejorar los resultados funcionales [106]. La RPR es una variación técnica ampliamente utilizada que parece mejorar la continencia urinaria precoz. A pesar de ello, se dispone únicamente de tres ensayos clínicos aleatorizados para su evaluación [60].

A la hora de aplicar la medicina basada en la evidencia en la práctica clínica, conviene tener en cuenta la calidad de la literatura al respecto. Los ensayos clínicos aleatorizados proporcionan el mayor nivel de evidencia, ya que su diseño reduce el riesgo de sesgos y errores sistemáticos [107]. En el ámbito quirúrgico se realizan menos ensayos clínicos aleatorizados porque la evaluación de un procedimiento quirúrgico requiere tener en cuenta aspectos como el factor técnico, las curvas de aprendizaje, los factores pre y postquirúrgicos o la aplicación del ciego [108].

Después de las evidencias previamente expuestas y ante la falta de estudios con alto nivel de evidencia, es necesario el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados en los que el objetivo primario sea la evaluación de la recuperación de la continencia urinaria en función de la RPR. Nuestro grupo se planteó llevar a cabo un ensayo clínico aleatorizado (NTC-03302169) para evaluar el efecto de esta técnica en la recuperación precoz de la continencia urinaria, evaluada a través diferentes definiciones y métodos de medida.

5. HIPÓTESIS

La reconstrucción posterior del rabdoesfínter es una variación en la técnica quirúrgica de reconstrucción después de la prostatectomía radical que permite mejorar la recuperación precoz de la continencia urinaria en pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía radical robótica.

6. OBJETIVOS

1. Analizar, a través de una revisión sistemática de la literatura, las variaciones técnicas de reconstrucción después de la PR que permiten mejorar la recuperación de la continencia urinaria, así como las definiciones de continencia urinaria utilizadas y los métodos para su cuantificación.
2. Diseñar y realizar un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado y doble ciego para evaluar la recuperación de la continencia urinaria precoz en función de la RPR en pacientes sometidos a PRR.
3. Analizar la recuperación de la continencia urinaria a medio y largo plazo después de la PRR en función de la RPR.
4. Analizar la definición y los métodos de cuantificación de la continencia urinaria que mejor reflejan la mejoría de la recuperación de la continencia urinaria que proporciona la RPR después de la PRR.
5. Determinar, a través de las imágenes de resonancia magnética pélvica, el posicionamiento de la unión uretro-vesical en función de la RPR y su asociación con la recuperación de la continencia urinaria después de la RPR.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

La presente memoria de tesis doctoral se presenta en forma de compendio de publicaciones. A continuación, se describen los materiales y métodos empleados en cada una de las publicaciones.

7.1. Publicación 1

Esta publicación forma parte de la primera fase del proyecto. Se realizó una revisión sistemática de la literatura para analizar la evidencia que existe de las técnicas quirúrgicas descritas para preservar o mejorar la recuperación de la continencia urinaria después de la PR.

Dos revisores independientes (A.S y L.R) realizaron una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Cochrane y Science Direct el 18 de julio de 2018. La revisión sistemática se realizó siguiendo los principios de la declaración PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) [109]. Se utilizaron las siguientes palabras clave: *urinary continence, urinary incontinence, urinary leakage, radical prostatectomy, open radical prostatectomy, laparoscopic prostatectomy, robot assisted laparoscopic prostatectomy y robotic prostatectomy*. De acuerdo con la estrategia de selección PICO (*Participants, Interventions, Comparisons and Outcomes*) [110], se incluyeron artículos publicados en inglés o castellano, realizados en humanos, adultos y operados de PR por CaP diagnosticado histológicamente, en los que se analizaban variaciones en la técnica quirúrgica para obtener una mejoría en la recuperación de la continencia urinaria. En la figura 9 se presenta el diagrama de flujo de la selección PRISMA. Inicialmente se identificaron 1603 registros que cumplían los criterios establecidos. Después de un cribado inicial, en el que se descartaron registros

repetidos o no relacionados con el objetivo de nuestro estudio, se evaluaron 285 resúmenes. Se excluyeron aquellos en los que no se confirmó una técnica quirúrgica para preservar la continencia urinaria y se analizaron 103 artículos originales, comparativos, prospectivos, ensayos clínicos y metaanálisis, de los cuales 27 fueron seleccionados para analizar la síntesis de la evidencia. Para evaluar el riesgo de sesgos en los artículos seleccionados se utilizó la herramienta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) [111]. El resumen de la evaluación del riesgo de sesgos se presenta en la figura 10.

Figura 9. Diagrama de flujo de la revisión sistemática según los criterios PRISMA.

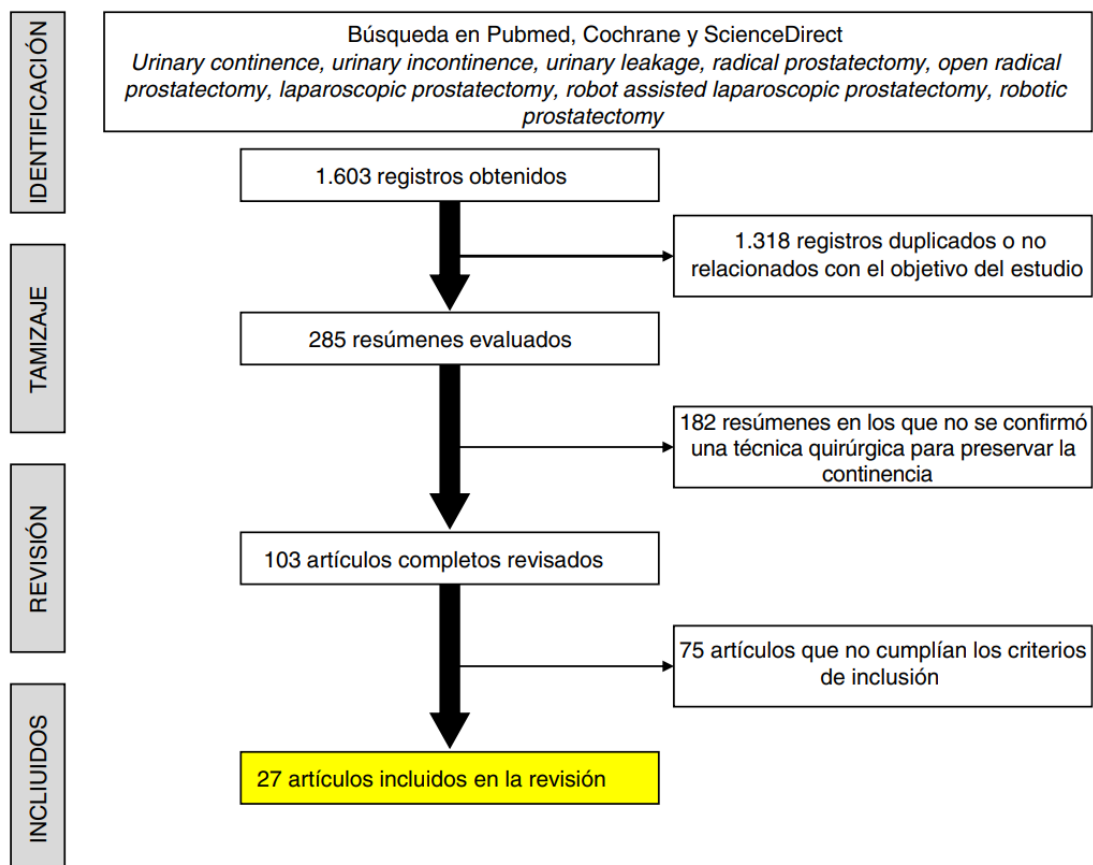


Figura 10. Resumen del riesgo de sesgos en los estudios incluidos. Punto verde (+): riesgo de sesgo bajo. Punto amarillo (?): riesgo de sesgo incierto. Punto rojo (-): riesgo de sesgo alto.

	Aleatorización	Asignación oculta de los pacientes	Ciego en pacientes y personal	Ciego en evaluación de resultados	Monitorización de pérdidas	Otros sesgos
Asimakopoulos, 2018 ¹⁹	+	+	+	+	+	?
Coelho, 2011 ²³	-	-	-	-	-	-
Dal Moro, 2014 ³⁰	-	-	-	-	-	-
Deliveliotis, 2002 ¹⁴	-	-	-	-	-	-
Freire, 2009 ³⁵	-	-	-	-	-	-
Hurtes, 2012 ²⁷	+	+	+	+	+	?
Jeong, 2012 ²⁵	-	-	-	-	+	-
John, 2000 ¹⁸	-	-	-	-	-	-
Kojima, 2014 ³¹	+	?	?	?	?	?
Menon, 2008 ¹	+	?	?	?	?	?
Michl, 2016 ¹¹	-	-	-	-	-	-
Nakashima, 2004 ¹⁵	-	-	-	-	-	-
Nguyen, 2008 ³⁸	-	-	-	-	-	-
Nyarangi-Dix, 2013 ⁸	+	+	?	?	+	?
Patel, 2009 ²⁹	-	-	-	-	-	-
Rocco, 2006 ²¹	-	-	-	-	-	-
Rocco, 2007 ²²	?	-	-	-	-	-
Rocco, 2007 ³⁷	-	-	-	-	-	-
Stolzenburg, 2006 ¹³	?	-	-	-	-	-
Stolzenburg, 2010 ³⁶	-	-	-	-	-	-
Sutherland, 2011 ²⁸	+	?	+	+	?	?
Tewari, 2008 ²⁶	-	-	-	-	-	-
Walsh, 2002 ¹⁹	-	-	-	-	-	-

7.2. Publicaciones 2, 3 y 4

A continuación, se detalla la metodología empleada en la segunda fase de nuestro proyecto y que corresponde a las publicaciones 2 a 4.

7.2.1. Diseño del estudio, lugar y participantes

Se diseñó un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado y doble ciego, inscrito en el registro de “*ClinicalTrials.gov*” con el número NTC-03302169, titulado “*A Randomised Controlled Trial to Assess the Benefit of Posterior Rhabdosphincter Reconstruction in Early Urinary Continence Recovery after Robot-assisted Radical Prostatectomy*”. El proyecto fue aprobado por el comité de ética de nuestro centro (PRAG330/2016) y se realizó en el servicio de urología del HUVH entre enero de 2017 y septiembre de 2018. Se incluyeron 153 pacientes diagnosticados de CaP con estadio clínico cT1-T3a candidatos a PRR, con o sin linfadenectomía pélvica extendida. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado de participación en el estudio. Los pacientes se aleatorizaron con distribución 1:1, a través de la plataforma informática “*random.org*”, a los dos brazos del estudio según el tipo de reconstrucción: anastomosis uretro-vesical estándar (brazo control) o RPR previa a la anastomosis uretro-vesical (brazo RPR). Se excluyeron los pacientes con antecedente de radioterapia pélvica, incontinencia urinaria preoperatoria, historia de trastorno psiquiátrico o adicción a drogas, cirugía prostática desobstructiva por hiperplasia benigna de próstata o contraindicación para la PRR. De los 153 pacientes incluidos inicialmente, 152 completaron el seguimiento previsto de 12 meses después de la cirugía. En brazo control se incluyeron 72 participantes y en el brazo de RPR, 80.

7.2.2. Técnica quirúrgica y seguimiento

La PRR se llevó a cabo por un único cirujano experimentado (J.M) con el robot Da-Vinci Xi y se utilizó la técnica descrita por Patel et al. [84]. Se realizó linfadenectomía pélvica extendida en los casos en los que la probabilidad de afectación linfática era superior al 5% en el calculador de riesgo del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* [112]. La preservación de las bandeletas neurovasculares se realizó según la técnica descrita por Tewari et al. [71]. Siempre se seccionaron los ligamentos puboprostáticos, se ligó el complejo venoso dorsal y se pexió el tejido periuretral anterior al periestio retropúbico. Después de la PR, en el brazo control se realizó la anastomosis uretro-vesical con una sutura continua de Quill 2/0 con doble aguja (ácido poliglicólico, monofilamento, barbado y reabsorbible) y en el brazo RPR, previamente a la anastomosis, se realizó la RPR en dos planos con Quill 2/0 de doble aguja, según la técnica descrita por Coelho et al. [88]. El primer plano sutura las dos porciones del rabdoesfínter resultantes de la exéresis prostática, de derecha a izquierda. El segundo plano sutura la parte posterior del cuello vesical con la uretra con la segunda porción de la sutura de doble aguja, también de derecha a izquierda. Siempre se informó al cirujano la aleatorización del paciente después de la PR. En la mayoría de casos se dejó drenaje en el lecho quirúrgico, que se retiró a las 24 horas de postoperatorio salvo drenaje superior a 50 mL en las últimas 6 horas. El ingreso hospitalario fue de 48 horas y se libró el alta a domicilio siendo el paciente portador de sonda uretro-vesical.

La sonda uretro-vesical se retiró entre 6 y 8 días después de la cirugía, excepto en los casos en que se objetivó fuga urinaria persistente, que se retiró después de

realizar una cistografía retrógrada y verificar la ausencia de fuga urinaria. Se recomendaron ejercicios de Kegel [113] como rehabilitación del suelo pélvico. Se visitó a los pacientes a los 7, 15, 30, 90, 180 y 360 días después de la retirada de la sonda uretro-vesical. Ni los pacientes ni el facultativo que realizó el seguimiento conocían el brazo del estudio al que fueron asignados.

7.2.3. Definición y evaluación de la continencia urinaria

El objetivo principal del estudio fue analizar si la RPR mejora la recuperación de la continencia urinaria después de la PRR. La continencia urinaria se evaluó mediante la utilización de absorbentes y cuestionarios específicos de continencia: EPIC-26 [114] e ICIQ-SF [115] en sus versiones en castellano.

En las visitas realizadas a los 7, 15, 30, 90, 180 y 360 días después de retirar la sonda vesical, en base a la pregunta 3 del cuestionario EPIC-26, se interrogaba a los pacientes sobre la utilización de absorbentes. Asimismo, se preguntaba la fecha en que empezaron a utilizar 1 absorbente diario y la fecha en que dejaron de utilizarlo. En la segunda publicación, se utilizaron dos definiciones de continencia urinaria: utilización de 0-1 absorbentes y no utilización de absorbentes. Previamente a la cirugía y a los 30, 180 y 360 días se respondieron los cuestionarios sobre continencia urinaria, correspondientes a las preguntas 1, 2 y 3 del EPIC-26 y 1 y 2 del ICIQ-SF en sus versiones en castellano. Las preguntas evalúan la frecuencia y volumen de incontinencia y la utilización de absorbentes. En la publicación 3 se analizaron los métodos para evaluar la continencia urinaria y la definición que mejor se asoció a la RPR.

7.2.4. Seguridad de la RPR y factores pronósticos para la recuperación de la continencia urinaria

Las complicaciones postoperatorias tempranas, hasta 90 días después de la cirugía, fueron analizadas según la clasificación de Clavien-Dindo [116].

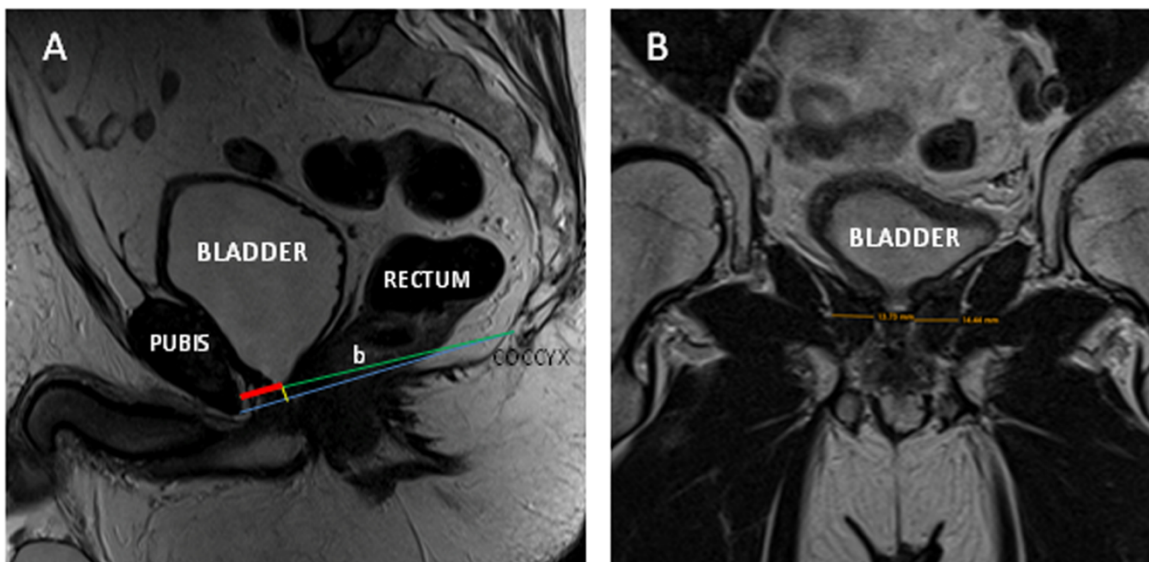
En la publicación 3 también se analizaron la edad, el índice de masa corporal (IMC), el valor de PSA, la RPR, la reconstrucción del cuello vesical, la preservación de las bandeletas neurovasculares, los días que se mantuvo el drenaje y la infección urinaria postoperatoria como predictores de la recuperación de la continencia urinaria.

7.2.5. Protocolo de resonancia magnética postoperatoria para evaluar la posición de la unión uretro-vesical

Se seleccionó aleatoriamente una cohorte de 40 pacientes a quienes se les realizó una RMN pélvica un mes después de la cirugía. De los pacientes inicialmente incluidos, 37 finalizaron el seguimiento, 14 de ellos en el brazo control y 23 en el brazo PRR. Se utilizó un equipo de Siemens Magnetom Trio (3T) y una plataforma Avanto (1,5T) de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (*European Society of Urogenital Radiology*). Se obtuvieron imágenes de alta resolución potenciadas en T2 de 3 mm de grosor. Dos radiólogos independientes (S.R y R.M), con más de 15 años de experiencia en radiología genitourinaria, predeterminaron los puntos de referencia para localizar la anastomosis uretro-vesical en la pelvis y describir posibles puntos de referencia relacionados con los resultados funcionales tras la intervención quirúrgica. En las imágenes sagitales potenciadas en T2, la situación vertical de la

anastomosis uretro-vesical se definió como la distancia entre la anastomosis y la línea que va del coxis hasta la parte inferior del hueso del pubis (ACPv). La situación anteroposterior se definió en función de la proximidad de la anastomosis a estructuras adyacentes fijas: distancia A, descrita como la distancia de la anastomosis al pubis basada en la línea entre el coxis y el pubis pasando por la anastomosis, y la distancia B, descrita como la distancia entre la anastomosis y el coxis sobre la misma línea. En los cortes coronales potenciados en T2 se midió el grosor del músculo elevador del ano a nivel de la anastomosis. En la Figura 11 se muestran las distancias evaluadas.

Figura 11. Puntos de referencia para la localización de la anastomosis vesicouretral en la pelvis. A: ACPv (línea amarilla), Distancia A (línea roja), Distancia B (línea verde), línea que va del coxis a la parte inferior del hueso del pubis (línea azul). B: Grosor del músculo elevador del ano.



7.2.6. Análisis estadístico

Se estimó el tamaño muestral para objetivar una diferencia del 20% en la continencia urinaria precoz entre los dos grupos analizados, con errores alfa y

beta del 0,05 y 0,2 respectivamente, y una corrección del 15% para tasas de falta de respuesta. Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de la cohorte completa y posteriormente estratificada según los brazos del estudio. Las variables cuantitativas se expresaron en forma de medianas y rangos intercuartílicos y las variables cualitativas como tasas. Para analizar las asociaciones entre variables cualitativas se utilizó el test de U Mann-Whitney y para analizar asociaciones entre variables cualitativas el test de Chi-cuadrado de Pearson, aplicando la modificación de Fischer cuando fue necesario. En función del tipo de variable, se realizaron las pruebas indicadas para establecer diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a partir de un valor $p < 0,05$.

En la publicación 2 se realizó un análisis multivariante a través de un modelo de regresión logística de Cox para analizar factores predictivos de recuperación de la continencia urinaria. Se estimó la mediana de tiempo hasta la continencia y la razón de riesgos (*Odds ratio*) y se establecieron intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Asimismo, se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, que se compararon con el test log-rank.

En la tercera publicación, se utilizaron pruebas de Chi-cuadrado para comparar las tasas de continencia urinaria y los resultados de los cuestionarios específicos de continencia. Para analizar los posibles factores predictivos para la recuperación de la continencia urinaria se realizó un análisis de regresión logística binaria y se calcularon las razones de probabilidad (*Odds ratio*) e IC 95% para cada una de las variables.

En la publicación 4 se calculó la correlación entre las mediciones realizadas por los dos radiólogos mediante la correlación de Pearson. Posteriormente se calculó la media entre las mediciones de la RMN de ambos radiólogos y se compararon los valores de los dos brazos del estudio mediante las pruebas de U de Mann-Whitney.

Para llevar a cabo el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS versión 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

8. RESULTADOS

Los resultados de este proyecto se presentan a través del compendio de las siguientes cuatro publicaciones:

Variaciones de la prostatectomía radical para una recuperación de la continencia urinaria precoz: una revisión sistemática.

Salazar A, Regis L, Planas J, Celma A, Díaz F, Gallardo I, Trilla E, Morote J.

Actas Urol Esp 2019;43(10):526-535.

doi: 10.1016/j.acuro.2019.06.003

A Randomised Controlled Trial To Assess The Benefit Of Posterior Rhabdosphincter Reconstruction In Early Urinary Continence Recovery After Robot-assisted Radical Prostatectomy.

Salazar A, Regis L, Planas J, Celma A, Santamaria A, Trilla E, Morote J.

Eur Urol Oncol. 2021 Feb 27:S2588-9311(21)00039-0.

doi: 10.1016/j.euo.2021.02.005

Continence definition and prognostic factors for early urinary continence recovery in posterior rhabdosphincter reconstruction after robot-assisted radical prostatectomy. Post-hoc analysis of a randomised controlled trial.

Salazar A, Regis L, Planas J, Celma A, Trilla E, Morote J.

Actas Urol Esp 2022, *article in press*

doi: 10.1016/j.acuro.2021.06.004

The position of urethrovesical anastomosis after robotic radical prostatectomy assessed by MRI predicts early functional recovery: A cohort analyses from a randomized clinical trial.

Regis L, **Salazar A**, Planas J, Celma A, Cuadras M, Roche S, Mast R, Morote J, Trilla E.

Eur J Radiol. 2021 Apr;137:109589.

doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109589

8.1. Publicación 1

Variaciones de la prostatectomía radical para una recuperación de la continencia urinaria precoz: una revisión sistemática.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Variaciones de la prostatectomía radical para una recuperación de la continencia urinaria precoz: una revisión sistemática



A. Salazar*, L. Regis, J. Planas, A. Celma, F. Díaz, I. Gallardo, E. Trilla y J. Morote

Servicio de Urología, Hospital Universitari Vall d'Hebron; Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 28 de febrero de 2019; aceptado el 23 de junio de 2019
 Disponible en Internet el 10 de octubre de 2019

PALABRAS CLAVE

Prostatectomía radical;
 Incontinencia urinaria;
 Cáncer de próstata

Resumen

Contexto y objetivo: La incontinencia urinaria es el efecto secundario con mayor impacto en la calidad de vida después de la prostatectomía radical. El objetivo de nuestro artículo es revisar la evidencia científica actual sobre las variaciones quirúrgicas descritas para preservar la continencia urinaria después de la prostatectomía radical.

Adquisición de la evidencia: Se realizó una revisión sistemática de la literatura en PubMed, Cochrane y ScienceDirect según los criterios PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*), utilizando los términos: *urinary continence, urinary incontinence, urinary leakage, radical prostatectomy, open radical prostatectomy, laparoscopic prostatectomy, robot assisted laparoscopic prostatectomy, robotic prostatectomy* y los criterios de selección PICO. Se identificaron 1.603 referencias de las que se seleccionaron 27 publicaciones que cumplieron los criterios de inclusión, 6 fueron ensayos clínicos aleatorizados y 4 metaanálisis.

Síntesis de la evidencia: Las técnicas más empleadas para alcanzar una continencia urinaria precoz son la preservación del cuello vesical, de las bandeletas neurovasculares y la reconstrucción del rabdoesfínter, siendo esta la técnica con mayor evidencia, ya que existen 3 ensayos clínicos aleatorizados. Pese que algunas variaciones técnicas han conseguido mejoras en los resultados funcionales, la ausencia de consenso en la definición de incontinencia urinaria y la manera de evaluarla no permiten elaborar recomendaciones técnicas basadas en evidencia científica de calidad.

Conclusiones: La reconstrucción del rabdoesfínter es la única técnica que ha demostrado mejoría en la recuperación precoz de la continencia urinaria tras la prostatectomía radical. La evidencia científica actual es heterogénea y limitada, por lo que son necesarios estudios aleatorizados bien diseñados para evaluar las modificaciones técnicas.

© 2019 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: aina.salazar@gmail.com (A. Salazar).

<https://doi.org/10.1016/j.acuro.2019.06.003>

0210-4806/© 2019 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Radical prostatectomy;
Urinary incontinence;
Prostate cancer

Early continence after radical prostatectomy: A systematic review**Abstract**

Background and objective: Urinary incontinence is the adverse effect with more impact on patients' quality of life after undergoing radical prostatectomy. The objective of this study is to review the present evidence that describes the variations on surgical techniques which aim to preserve urinary continence after radical prostatectomy.

Evidence acquisition: We searched the literature on PubMed, Cochrane, and ScienceDirect according to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses) statement, using the PICO review protocol. The search terms were urinary continence, urinary incontinence, urinary leakage, radical prostatectomy, open radical prostatectomy, laparoscopic prostatectomy, robot-assisted laparoscopic prostatectomy, robotic prostatectomy. We identified 1,603 registers, and 27 articles were reviewed for meeting the inclusion criteria. Six of them are randomized clinical trials and 4 of them, meta-analysis.

Evidence synthesis: The surgical techniques more frequently used to achieve early urinary continence are bladder neck and neurovascular bundles preservation, as well as the reconstruction of the rhabdosphincter. The latter has been presented in three randomized clinical trials. Even though some approaches have obtained improved functional outcomes, the lack of consensus on the definition of urinary incontinence and its measurement methods have not advocated for the creation of technical recommendations based on scientific evidence.

Conclusions: The reconstruction of the rhabdosphincter is the only technique that has shown improved functional results through randomized trials. The current evidence is limited and heterogenous, and more studies with consistent criteria are needed in order to establish a standard surgical technique.

© 2019 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La prostatectomía radical (PR) es el tratamiento de elección del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado cuando no existe contraindicación quirúrgica y la esperanza de vida es superior a 10 años^{1,2}. La incontinencia urinaria es su efecto secundario con mayor impacto en la calidad de vida, por lo que, desde la introducción de la técnica, se ha investigado sobre los mecanismos fisiopatológicos relacionados con su aparición. Según las guías europeas de cáncer de próstata, se estima que la tasa de continencia urinaria a los 12 meses de la PR oscila entre el 89 y el 100%².

La introducción de la laparoscopia en los años 90 permitió mejorar la evolución postoperatoria de los pacientes sometidos a PR; sin embargo, es el desarrollo de la PR robótica la que está permitiendo mejorar los resultados funcionales de esta intervención, gracias a su mejor visión de las estructuras anatómicas y el incremento en los grados de libertad en los movimientos quirúrgicos, que facilitan la ejecución de ciertas variaciones técnicas^{3,4}.

A pesar de que no se conoce exactamente el mecanismo fisiopatológico implicado en el desarrollo de incontinencia urinaria después de la PR, se sabe que tanto los cambios anatómicos como los funcionales que derivan de la extirpación prostática se relacionan con alteraciones en el complejo esfinteriano urinario y estructuras del suelo pélvico³. Se han descrito numerosas variaciones técnicas, como la preservación del cuello vesical, la preservación de las bandeletas neurovasculares o la reconstrucción posterior del rhabdofínter con el objetivo de alcanzar la máxima tasa de continencia urinaria en el mínimo tiempo posquirúrgico³.

El objetivo de nuestra revisión ha sido analizar la evidencia científica actual acerca de las técnicas quirúrgicas descritas para preservar o mejorar la continencia urinaria después de la PR.

Adquisición de la evidencia

Dos autores (AS y LR) realizaron una búsqueda bibliográfica en PubMed, Cochrane y ScienceDirect el 18 de julio de 2018 y han realizado una revisión sistemática siguiendo los principios de la declaración PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*)⁵. Los términos de búsqueda del *Medical Subject Headings* fueron: *urinary continence, urinary incontinence, urinary leakage, radical prostatectomy, open radical prostatectomy, laparoscopic prostatectomy, robot assisted laparoscopic prostatectomy, robotic prostatectomy*. De acuerdo con la estrategia de selección PICO (*Participants, Interventions, Comparisons and Outcomes*) se incluyeron artículos publicados en inglés o castellano, realizados en humanos, adultos y operados de PR por un cáncer de próstata comprobado histológicamente, en los que se analizaban variaciones en la técnica quirúrgica para alcanzar una continencia urinaria precoz. Inicialmente se identificaron 1.603 registros que cumplían los criterios inicialmente establecidos. Se analizaron 103 artículos originales, comparativos, prospectivos o retrospectivos, ensayos clínicos y metaanálisis, de los cuales 27 fueron finalmente seleccionados para esta revisión por cumplir los criterios específicos de búsqueda. El diagrama de flujo de esta selección se presenta en la [figura 1](#). Asimismo, se

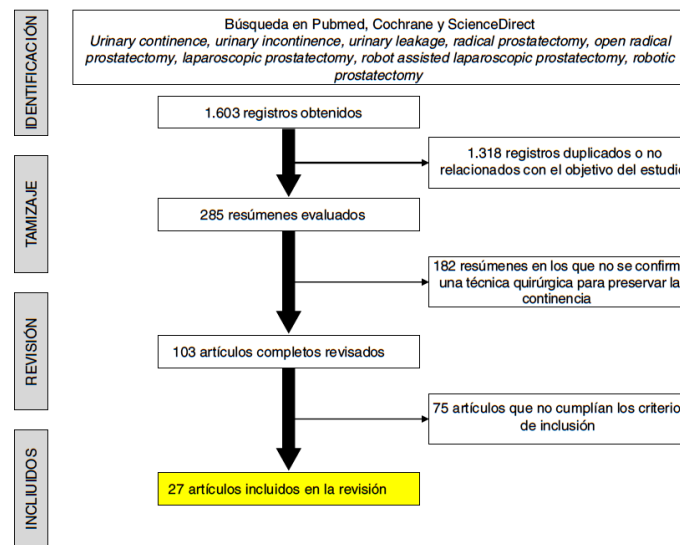


Figura 1 Diagrama de flujo de la revisión sistemática según los criterios PRISMA.

realizó un análisis de calidad para reducir el riesgo de sesgos⁶. En la figura 2 se sintetiza el riesgo de sesgos de los artículos originales seleccionados.

Síntesis de la evidencia

Las variaciones de la técnica quirúrgica utilizadas para preservar la continencia urinaria en la PR pueden clasificarse de diversas maneras. Nosotros las hemos dividido en: I. técnicas que preservan la continencia, II. técnicas de reconstrucción del mecanismo de continencia y III. técnicas de refuerzo del mecanismo de continencia⁷. Se han construido tablas para sintetizar la evidencia en las técnicas más utilizadas.

Técnicas de preservación de la continencia

Se trata de técnicas quirúrgicas cuyo objetivo es preservar el mecanismo de continencia. Entre ellas encontramos la preservación del cuello vesical, preservación de las bandeletas neurovasculares, disección apical, preservación de los ligamentos puboprostáticos, preservación de la longitud de la uretra membranosa, preservación de las vesículas seminales y preservación del espacio de Retzius.

Preservación del cuello vesical

A raíz de estudios anatómicos en pacientes traumáticos, en los que se demostró la importancia del cuello vesical en ausencia de rabdoesfinter, se propuso que la preservación del cuello vesical en la PR podría mejorar las tasas de continencia urinaria⁸. La disección cuidadosa de la unión prostatovesical permite mantener la mayoría de las fibras del cuello vesical y acelerar la recuperación de la

continencia urinaria. En 2013, Nyarangi-Dix et al. publicaron el primer estudio prospectivo y aleatorizado sobre el impacto de la preservación del cuello vesical en la incontinencia urinaria después de la PR. Los resultados indican una mejoría en las tasas de incontinencia urinaria con una recuperación de la continencia en los pacientes con cuello vesical preservado respecto al grupo en el que no se preservó del 7,4 vs. 0%; 87,4 vs. 60,6%; 88,4 vs. 68% y 91,6 vs. 79,4%, al retirar la sonda vesical y a los 3, 6 y 12 meses respectivamente. En este estudio, además de evaluar la continencia mediante cuestionarios se realizaron «pad-tests» de 24 h, permitiendo así una traducción objetiva y precisa del grado de incontinencia urinaria, hecho que le añade consistencia a su metodología⁸.

Recientemente, Ma et al. publicaron un metaanálisis sobre esta variación técnica en el que incluyen 13 artículos, 2 ensayos clínicos aleatorizados, realizados tanto en PR abierta, laparoscópica o robótica, y encuentran beneficio de la preservación del cuello vesical en la recuperación de la continencia urinaria precoz (< 6 m) y a largo plazo (> 12 m). El grupo con preservación del cuello vesical presentó mejores resultados en relación con la continencia urinaria tras la retirada de la sonda vesical (OR 3,24; IC 95% 1,61-6,52), al mes (OR 2,45; IC 95% 1,32-4,55), a los 3 meses (OR 2,04; IC 95% 1,39-3), a los 6 meses (OR 1,72; IC 95% 1,25-2,37) y a los 12 meses (OR 1,46; IC 95% 1,06-2,02). Sin embargo, en este metaanálisis se incluyen estudios con definiciones diversas de continencia urinaria y únicamente 2 estudios comparativos y aleatorizados. Por ello no es posible establecer una clara evidencia que soporte la recomendación de practicar esta variación de la técnica quirúrgica⁹. En la tabla 1 se presentan los resultados de los estudios analizados.

	Aleatorización	Asignación oculta de los pacientes	Ciego en pacientes y personal	Ciego en evaluación de resultados	Monitorización de pérdidas	Otros sesgos
Asimakopoulos, 2018 ¹⁹	+	+	+	+	+	?
Coelho, 2011 ²³	-	-	-	-	-	-
Dal Moro, 2014 ³⁰	-	-	-	-	-	-
Deliveliotis, 2002 ¹⁴	-	-	-	-	-	-
Freire, 2009 ³⁵	-	-	-	-	-	-
Hurtes, 2012 ²⁷	+	+	+	+	+	?
Jeong, 2012 ²⁵	-	-	-	-	+	-
John, 2000 ¹⁸	-	-	-	-	-	-
Kojima, 2014 ³¹	+	?	?	?	?	?
Menon, 2008 ¹	+	?	?	?	?	?
Michl, 2016 ¹¹	-	-	-	-	-	-
Nakashima, 2004 ¹⁵	-	-	-	-	-	-
Nguyen, 2008 ³⁸	-	-	-	-	-	-
Nyarangi-Dix, 2013 ⁸	+	+	?	?	+	?
Patel, 2009 ²⁹	-	-	-	-	-	-
Rocco, 2006 ²¹	-	-	-	-	-	-
Rocco, 2007 ²²	?	-	-	-	-	-
Rocco, 2007 ³⁷	-	-	-	-	-	-
Stolzenburg, 2006 ¹³	?	-	-	-	-	-
Stolzenburg, 2010 ³⁶	-	-	-	-	-	-
Sutherland, 2011 ²⁸	+	?	+	+	?	?
Tewari, 2008 ²⁶	-	-	-	-	-	-
Walsh, 2002 ¹⁹	-	-	-	-	-	-

Figura 2 Resumen del riesgo de sesgos en los estudios incluidos. Punto verde (+): bajo riesgo de sesgo. Punto amarillo (?): riesgo de sesgo incierto. Punto rojo (-): alto riesgo de sesgo.

Preservación de las bandeletas neurovasculares

A finales de los años 80 se publicaron los primeros estudios que postulaban la importancia de la preservación de los nervios pélvicos en la incontinencia urinaria secundaria a la PR. Reeves et al. publicaron un metaanálisis en el que se observó que la preservación de las bandeletas neurovasculares favorece una mejoría en las tasas de continencia urinaria precoz, pero no a largo plazo¹⁰. En este metaanálisis, los autores definieron 6 meses tras la cirugía como límite de continencia precoz. Se incluyeron 27 estudios, 12 de ellos prospectivos no aleatorizados. Los pacientes con preservación de bandeletas neurovasculares presentaban mejores resultados de continencia urinaria a las 6 semanas (RR 1,48; IC 95% 1,34-1,63), a los 3-4 meses (RR 1,24; IC 95% 1,09-1,42) y a los 6 meses (RR 1,20; IC 95% 1,04-1,39). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en continencia urinaria tardía (12 y 24 meses). También se realizó un análisis por subgrupos respecto al tipo de preservación realizada: unilateral o bilateral. La preservación bilateral presentaba diferencias en la continencia urinaria respecto la preservación unilateral únicamente a las 6 semanas (RR 1,21; IC 95% 1,02-1,42)¹⁰. Sin embargo, Michl et al. publicaron en 2016 un estudio retrospectivo en el que compararon 3 grupos: preservación de las bandeletas neurovasculares, no preservación de las bandeletas neurovasculares y preservación

inicial y resección secundaria al objetivar margen quirúrgico positivo. Sus resultados mostraron diferencias en las cifras de continencia urinaria a corto y a largo plazo, tanto en el grupo de preservación inicial como en el grupo de preservación secundaria. A raíz de los resultados obtenidos, propusieron que la disección apical cuidadosa que se asocia a la técnica de preservación es la responsable de preservar la inervación del esfínter urinario, más que la preservación de bandeletas neurovasculares per se¹¹.

Disección apical

El ápex es la zona prostática de más difícil acceso debido a su localización profunda en la pelvis y su íntimo contacto con el recto, el esfínter uretral, vasos y nervios. A nivel apical, la próstata se une con el complejo esfinteriano y la uretra, por lo que la transición entre el tejido glandular prostático y el músculo esfinteriano es imperceptible. Así pues, la disección cuidadosa de los tejidos a dicho nivel se considera importante para la recuperación precoz de la continencia urinaria¹². A la hora de identificar la unión prostatesfinteriana conviene tener en cuenta la importante variabilidad anatómica del ápex, la configuración del esfínter externo en forma de «silla de montar» y la proximidad del complejo venoso profundo¹². Tal como se ha mencionado, Michl et al., tras realizar un estudio comparativo evaluando la

Tabla 1 Estudios y resultados que analizan la preservación del cuello vesical

Autor, año	N.º pacientes (con/sin PCV)	Tipo de PR	Tipo de estudio	Definición de continencia	Tasas de continencia (%)		Valor p
					Continencia con PCV (%)	Continencia sin PCV (%)	
Deliveliotis et al., 2002 ¹⁴	101 (48/51)	Abierta	Prospectivo	No «pad»	69	45	0,016
					79	61	0,039
					88	82	0,457
Freire et al., 2009 ³⁷	619 (348/271)	Robótica	Prospectivo	No «pad»	92	92	0,977
					65,6	26,5	< 0,001
					86,4	81,4	0,303
					100	96,1	0,308
Nyarangi-Dix et al., 2013 ⁸	199 (95/104)	Abierta y robótica	ECA	0-1 «pad»	7,4	1	< 0,001
					87,4	60,6	< 0,001
					88,4	68	0,004
Stolzenburg et al., 2010 ³⁸	240 (150/90)	Laparoscópica	Retrospectivo	0-1 «pad»	91,6	79,4	0,035
					19,5	9,4	0,038
					73,3	61,3	0,045
					86,5	80,6	0,416
					93,5	91,5	0,92

ECA: ensayo clínico aleatorizado; «Pad»: compresa o absorbente; PCV: preservación del cuello vesical; PR: prostatectomía radical; SV: sonda vesical.

preservación de las bandeletas neurovasculares, concluyeron que la disección apical cuidadosa favorece la continencia urinaria al preservar la inervación esfinteriana¹¹. A pesar de ello no se dispone de estudios comparativos que demuestren mejoría en las tasas de continencia.

Preservación de los ligamentos puboprostáticos

Se ha propuesto que el papel de los ligamentos puboprostáticos en la preservación de la continencia urinaria reside en la fijación o suspensión de la uretra membranosa. Stolzenburg et al. llevaron a cabo un estudio prospectivo y aleatorizado en pacientes sometidos a PR laparoscópica con preservación de bandeletas neurovasculares, y observaron una mejoría en las tasas de continencia urinaria precoz (2 semanas y 3 meses) en el grupo de pacientes a quienes se realizó preservación de los ligamentos puboprostáticos. En la técnica quirúrgica no se incide toda la fascia endopélvica, por lo que la preservación del tejido periuretral de soporte proporcionaría o facilitaría la recuperación de la continencia de forma precoz¹³. Previamente, se había publicado un estudio comparativo y prospectivo en 3 grupos: preservación de ligamentos puboprostáticos, preservación de cuello vesical y preservación de ambos. Sus resultados mostraron una recuperación más precoz de la continencia urinaria (3 y 6 meses) en los grupos que presentaban preservación del cuello vesical, sin objetivar diferencias a largo plazo (9 y 12 meses)¹⁴.

La uretra membranosa está fijada anteriormente a la parte posterior del pubis con un mecanismo de suspensión que incluye los ligamentos puboprostáticos¹⁵. Atendiendo a dicho planteamiento, Nakashima et al. propusieron la aplicación de puntos entre la anastomosis vesicouretral y los ligamentos puboprostáticos para mantener su unión con el pubis. Inicialmente realizaron un estudio con controles retrospectivos en 2004 y en 2008 publicaron un estudio prospectivo aleatorizado. En él se obtuvieron mejores tasas de continencia urinaria al mes y a los 3 meses en los pacientes a quienes se realizó suspensión de la anastomosis uretrovesical con los ligamentos puboprostáticos respecto el grupo control¹⁵.

Preservación de la longitud de la uretra membranosa

Se han realizado numerosos trabajos con RMN preoperatoria con el objetivo de predecir los resultados funcionales tras la PR. Uno de los parámetros más estudiados es la longitud de la uretra membranosa. En un metaanálisis publicado en 2016, se observaron mayores tasas de continencia urinaria a los 3, 6 y 12 meses en los pacientes que tenían mayor longitud de uretra membranosa¹⁶. Otros estudios han relacionado el ángulo entre la uretra membranosa y el eje prostático con la recuperación de la continencia precoz¹⁷. Sin embargo, hay autores que postulan que el beneficio de maximizar la longitud de la uretra membranosa podría ser un reflejo de una mejor disección apical¹¹. Por lo tanto, el beneficio atribuido a la longitud de la uretra membranosa podría ser debido a un factor de confusión.

Preservación de las vesículas seminales

Componentes motores y sensitivos del nervio pélvico presentan íntima relación anatómica con las vesículas seminales. Así pues, la preservación de las vesículas seminales evita

lesiones nerviosas a dicho nivel y proporciona mejoría en los resultados funcionales, aunque resulta una técnica oncológicamente incompleta. Existen pocos trabajos comparativos con escasos pacientes. John y Hauri obtienen tasas de continencia urinaria del 60 y 95% a las 6 semanas y 6 meses respectivamente en el grupo con preservación de vesículas seminales, evaluado con mediciones cuantitativas con «*pad-test*»¹⁸.

Preservación del espacio de Retzius

Galfano et al. describieron la preservación del compartimento anterior, variación que permite evitar las estructuras del espacio de Retzius implicadas en la preservación de la continencia¹⁹. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado de 102 pacientes en el que se obtienen tasas de continencia con la aplicación de la técnica respecto el grupo control del 51 vs. 21% tras la retirada de la sonda vesical, del 81 vs. 47,4% al mes, del 90,5 vs. 60% a los 3 meses y del 90,5 vs. 64,1% a los 6 meses²⁰.

Técnicas de reconstrucción

Son técnicas cuyo objetivo es reconstruir las estructuras de soporte que están implicadas en el mecanismo de continencia. Entre ellas encontramos: i. reconstrucción del cuello vesical; ii. reconstrucción posterior; iii. reconstrucción anterior y posterior; iv. suspensión anterior; v. reconstrucción del complejo uretral posterior de soporte.

Reconstrucción del cuello vesical

Al demostrarse que solo la preservación del esfínter uretral no es suficiente para mantener la continencia y asegurar el control de la función urinaria, surgió el planteamiento de que la reconstrucción del cuello vesical podría tener impacto en la recuperación de la continencia urinaria²¹. Se han planteado diferentes variaciones técnicas de reconstrucción del cuello vesical. Una de ellas, publicada en 2002, utiliza suturas de refuerzo para evitar la apertura del cuello vesical durante el llenado vesical²¹. En 2005 se realizó un estudio comparativo en 272 pacientes, en el que se obtuvo mejoría en la incontinencia urinaria a los 3 meses con el empleo de la técnica. Con dichos resultados se postuló que, con la reconstrucción del cuello vesical, este queda más fijado a la uretra y se reduce la presión al esfínter durante el llenado vesical, hecho que puede contribuir al mejor funcionamiento esfinteriano. Sin embargo, se trata de investigaciones que no analizan la continencia precoz (< 3 meses)²¹.

Reconstrucción posterior

En 2001, Rocco et al. describieron una técnica para reconstruir la parte posterior del rabdoesfínter, basada en estudios anatómicos realizados previamente. Postularon que la parte posterior de la próstata, con la fascia de Denonvilliers, y el rafe medio, con la parte dorsal del rabdoesfínter, constituyen una estructura de soporte importante²². En el año 2006 se publicaron los resultados de la aplicación de la reconstrucción posterior en la PR abierta²³, en 2007 en la PR laparoscópica²⁴ y en 2011 Coelho et al. describieron la técnica utilizada en la PR robótica y publicaron sus resultados²⁵. El metaanálisis más reciente, publicado por Grasso et al. en 2016, incluye 21 estudios, 3 de los cuales son ensayos clínicos

aleatorizados. Los autores concluyen que la reconstrucción posterior mejora la continencia urinaria precoz evaluada a los 3-7 días de ser retirada la sonda vesical (RR 1,9; IC 95% 1,25-2,9), a los 30 días (RR 1,77; IC 95% 1,43-2,20) y a los 90 días (RR 1,32; IC 95% 1,10-1,59)²⁶.

Se han descrito numerosas variaciones técnicas de la reconstrucción posterior clásica. En 2015, Jeong et al. proponen la reconstrucción posterior con la parte posterior del detrusor, que es tejido muscular, y a diferencia de la fascia de Denonvilliers, que es tejido conectivo, puede proporcionar más fuerza y solidez a la sutura. Realizan un estudio prospectivo y aleatorizado en PR robótica, en el que llevan a cabo reconstrucción posterior clásica en grupo control y la técnica descrita por ellos en el grupo de intervención. Se observan únicamente diferencias en la continencia urinaria social, definida como la utilización de 0-1 compresas de seguridad²⁷.

Reconstrucción anterior y posterior

Tewari et al. proponen realizar una reconstrucción de las estructuras anteriores y posteriores del cuello vesical para proporcionar estabilidad a la anastomosis vesicouretral. La técnica consiste en la preservación de los ligamentos puboprostáticos y del arco tendinoso, y la reconstrucción posterior de la fascia de Denonvilliers. Obtienen mejoría en las tasas de continencia en el grupo de pacientes sometidos a esta técnica. El principal inconveniente de este estudio es que no es un estudio aleatorizado²⁸.

La reconstrucción posterior y la anteroposterior son las técnicas sobre las cuales se dispone de mayor evidencia científica. Solamente los ensayos de Hurtes et al. y Menon et al. son comparables al realizar el mismo tipo de reconstrucción y un análisis de continencia al mes de ser retirada la sonda vesical, evaluándose la continencia con el mismo criterio (no necesidad de «pad»). Hurtes et al. demostraron mejoría estadísticamente significativa en la continencia con la técnica, sin embargo, Menon et al. no objetivaron diferencias entre los grupos^{1,29}. En el estudio de Sutherland et al. tampoco se evidenció mejoría significativa en la continencia urinaria (tabla 2), aunque se analizan intervalos de tiempo diferentes³⁰.

Suspensión anterior

En 2009, Patel et al. describen la suspensión anterior, que consiste en la aplicación de un punto realizado entre el tejido periuretral y el complejo venoso dorsal y el periostio del pubis. En un estudio no aleatorizado observaron mejoría en la continencia urinaria únicamente a los 3 meses (92,5 vs. 83%)³¹.

Reconstrucción del complejo uretral posterior de soporte

Dados los buenos resultados funcionales obtenidos tras la utilización de la malla AdVance® en la incontinencia urinaria secundaria a PR, dal Moro et al. proponen la creación de una «hamaca» en la parte posterior de la uretra con las porciones bilaterales del músculo puborrectal. Realizan un estudio comparativo en el que obtienen una continencia urinaria inmediata del 50% y del 83% a los 30 días en el grupo de intervención y del 16 y 61% respectivamente

en el grupo control, a quienes realizan una reconstrucción posterior clásica³².

Técnicas de refuerzo

Se trata de técnicas cuyo objetivo es reforzar el mecanismo de continencia y únicamente se ha descrito el cabestrillo suburetral.

Cabestrillo suburetral

La utilización de mallas suburetrales proviene del tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo femenina y se basa en dar soporte a la uretra membranosa. Se han propuesto múltiples variaciones técnicas con diferentes mallas y materiales; sin embargo, no se dispone de evidencia científica de calidad respecto a su utilización. Kojima et al. propusieron la creación de una malla suburetral autóloga de conducto deferente, con la que observaron una mejoría en la continencia urinaria medida de forma objetiva mediante «pad-test»³³. El único estudio aleatorizado fue el realizado por Nguyen et al., en el que no se demostró el beneficio alguno en la utilización de una malla autóloga en la recuperación de la continencia a los 6 meses³⁴.

Discusión

Actualmente, además de la importancia de los resultados oncológicos, cada vez adquieren mayor relevancia los resultados funcionales después de ciertas intervenciones quirúrgicas.

Con relación a la continencia urinaria, se han realizado estudios anatómicos exhaustivos sobre las estructuras implicadas en su mecanismo, pero hoy en día no se conoce el funcionamiento exacto de cada una de ellas, especialmente cuando aparecen alteraciones anatómicas como ocurre después de la PR. La continencia urinaria masculina depende del complejo esfinteriano y del complejo de soporte uretral³⁵. Se han realizado múltiples estudios para analizar el mecanismo fisiopatológico por el que se desarrolla incontinencia urinaria tras la PR³⁵. Actualmente se considera que tiene una etiología multifactorial que incluye alteraciones anatómicas y funcionales, así como la experiencia del cirujano y la técnica quirúrgica empleada⁴. La introducción de la cirugía robótica ha permitido una mayor precisión y meticulosidad, características relevantes para minimizar las complicaciones perioperatorias y preservar las estructuras anatómicas clave, relacionadas con la continencia urinaria y la potencia sexual⁴.

La principal limitación que presenta este trabajo de revisión es que no hay una definición clara, ni una medida objetiva y estandarizada de la continencia urinaria. Por ello existe una gran variabilidad en las publicaciones, tanto con relación a la técnica quirúrgica como a los métodos para evaluar la continencia urinaria. Existen escasos ensayos clínicos aleatorizados que permitan obtener evidencia clínica de calidad y poder establecer recomendaciones sobre la práctica quirúrgica. Asimismo, pocos estudios realizan un análisis cuantitativo de las pérdidas urinarias, hecho que permitiría obtener datos objetivos y añadir calidad científica a estos estudios y posibilitar análisis conjunto y comparación.

Tabla 2 Estudios y resultados que analizan la reconstrucción posterior y anteroposterior

Autor, año	N.º pacientes (con RP/sin RP)	Tipo de PR	Tipo de estudio	Tipo de reconstrucción	Definición continencia	Tasas de continencia (%)			
						Tiempo tras retirar la SV (días)	Continencia con RP (%)	Continencia sin RP (%)	Valor p
Rocco et al., 2006 ²³	211 (161/20)	Abierta	Retrospectivo	Posterior	0-1 «pad»	3-7	72	14	<0,001
						30	78,8	30	<0,001
Rocco et al., 2007 ³⁹	300 (250/50)	Abierta	Retrospectivo	Posterior	0-1 «pad»	1 año	86,3	46	<0,001
						3-7	96	90	0,132
Rocco et al., 2007 ⁴⁴	62 (31/31)	Laparoscópica	Prospectivo	Posterior	0-1 «pad»	30	62,4	14	<0,001
						90	74	30	<0,001
Tewari et al., 2008 ²⁸	396 (182/214)	Robótica	Retrospectivo	Anterior y posterior	0-1 «pad»	1 año	85,2	46	<0,001
						3-7	94	90	0,301
Menon et al., 2008 ¹	116 (59/57)	Robótica	ECA	Anterior y posterior	0-1 «pad» «Pad test» test ≤30 g/d	30	74,2	25	<0,001
						90	83,8	32,3	<0,001
Nguyen et al., 2008 ⁴⁰	62 (32/30)	Laparoscópica y robótica	Retrospectivo	Posterior	0-1 «pad»	30	92,3	76,7	0,25
						3-7	38,4	13,5	<0,001
Coelho et al., 2011 ²⁵	803 (473/330)	Robótica	Prospectivo	Posterior	0 «pad»	30	82,6	35,2	<0,001
						90	91,3	50,2	<0,001
Sutherland et al., 2011 ³⁰	94 (47/47)	Robótica	ECA	Posterior	0-1 «pad»	180	97,1	62	<0,001
						90	34	26	>0,1
Hurtes et al., 2012 ²⁹	72 (39/33)	Robótica	ECA	Anterior y posterior	0 «pad»	2	46	49	<0,001
						7	54	51	<0,001
Hurtes et al., 2012 ²⁹	72 (39/33)	Robótica	ECA	Anterior y posterior	0 «pad»	30	80	74	>0,1
						3-7	34	3	0,007
Hurtes et al., 2012 ²⁹	72 (39/33)	Robótica	ECA	Anterior y posterior	0 «pad»	30	56	17	0,006
						3-7	28,7	22,7	0,045
Hurtes et al., 2012 ²⁹	72 (39/33)	Robótica	ECA	Anterior y posterior	0 «pad»	30	51,6	42,7	0,016
						90	91,1	91,8	0,908
Hurtes et al., 2012 ²⁹	72 (39/33)	Robótica	ECA	Anterior y posterior	0 «pad»	180	97	96,3	0,741
						90	63	81	0,1
Hurtes et al., 2012 ²⁹	72 (39/33)	Robótica	ECA	Anterior y posterior	0 «pad»	30	26,5	7,1	0,047
						90	45,2	15,4	0,016
Hurtes et al., 2012 ²⁹	72 (39/33)	Robótica	ECA	Anterior y posterior	0 «pad»	180	65,4	57,9	0,609
						90	65,4	57,9	0,609

ECA: ensayo clínico aleatorizado; «Pad»; compresa o absorbente; PR: prostatectomía radical; RP: reconstrucción posterior; SV: sonda vesical.

Se han desarrollado múltiples variaciones en la técnica quirúrgica de la PR, cuya finalidad es conseguir una rápida recuperación de la continencia urinaria mediante la preservación y/o mantenimiento de las estructuras pélvicas. Entre ellas debemos destacar la reconstrucción posterior del raddoesfinter, la preservación del cuello vesical, la preservación de los ligamentos puboprostáticos y la preservación de las bandeletas neurovasculares, ya que son las técnicas más aceptadas y sobre las que disponemos de mayor evidencia científica. La reconstrucción posterior del raddoesfinter es la variación técnica sobre la que disponemos de un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados. A pesar de ello, la técnica más efectiva para la recuperación de la continencia urinaria precoz todavía no se ha descrito, quizá porque sea multifactorial. Es posible que la combinación de varias técnicas permita mejorar los resultados³⁶.

A pesar de las limitaciones y dificultades, es preciso mejorar la evaluación de la continencia urinaria tras la PR y asesorar correctamente a los pacientes, adecuando sus expectativas a los resultados de cada centro. Actualmente se están desarrollando modelos, basados en pruebas prequirúrgicas, cuyo objetivo es predecir e individualizar los resultados funcionales tras la PR¹⁷.

Conclusiones

Existen numerosas variaciones técnicas de la PR que tienen por objetivo la recuperación precoz de la continencia urinaria. Sin embargo, no hay consenso en su definición y metodología de evaluación, hecho que condiciona una falta de unanimidad al evaluar la evidencia científica. Encontramos una amplia variabilidad a la hora de evaluar las variaciones quirúrgicas desarrolladas. La reconstrucción del raddoesfinter es la única técnica que parece mejorar la continencia urinaria precoz. La evidencia científica actual es heterogénea y limitada, por lo que son necesarios nuevos estudios bien diseñados, con criterios exhaustivos y uniformes, que permitan estandarizar la técnica quirúrgica más adecuada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Menon M, Muhletaler F, Campos M, Peabody JO. Assessment of early continence after reconstruction of the periprostatic tissues in patients undergoing computer assisted (robotic) prostatectomy: Results of a 2 group parallel randomized controlled trial. *J Urol*. 2008;180:1018–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.05.046>.
- Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. Members of the EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. 978-94-92671-02-8. Publisher: EAU Guidelines Office [consultado 15 Oct 2018]. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
- Porpiglia F, Bertolo R, Manfredi M, de Luca S, Checcucci E, Morra I, et al. Total anatomical reconstruction during robot-assisted radical prostatectomy: Implications on early recovery of urinary continence. *Eur Urol*. 2016;69:485–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.005>.
- Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62:405–17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.045>.
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349:1–25. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4086>.
- Linares-Espinós E, Hernández V, Domínguez-Escrib JL, Fernández-Pello S, Hevia V, Mayor J, et al. Methodology of a systematic review. *Actas Urol Esp*. 2018;42:499–506. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2018.01.010>.
- Sridhar AN, Abozaid M, Rajan P, Sooriakumaran P, Shaw G, Nathan S, et al. Surgical techniques to optimize early urinary continence recovery post robot assisted radical prostatectomy for prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2017;18:71. <http://dx.doi.org/10.1007/s11934-017-0717-4>.
- Nyarangi-Dix JN, Radtke JP, Hadaschik B, Pahernik S, Hohenfellner M. Impact of complete bladder neck preservation on urinary continence, quality of life and surgical margins after radical prostatectomy: A randomized, controlled, single blind trial. *J Urol*. 2013;189:891–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.082>.
- Ma X, Tang K, Yang C, Wu G, Xu N, Wang M, et al. Bladder neck preservation improves time to continence after radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2016;7:67463–75. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.11997>.
- Reeves F, Preece P, Kapoor J, Everaerts W, Murphy DG, Corcoran NM, et al. Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: Results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;68:692–704. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.020>.
- Michl U, Tennstedt P, Feldmeier L, Mandel P, Oh SJ, Ahyai S, et al. Nerve-sparing surgery technique, not the preservation of the neurovascular bundles, leads to improved long-term continence rates after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2016;69:584–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.037>.
- Tewari AK, Srivastava A, Mudaliar K, Tan GY, Grover S, el Douaihy Y, et al. Anatomical retro-apical technique of synchronous (posterior and anterior) urethral transection: A novel approach for ameliorating apical margin positivity during robotic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2010;106:1364–73. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09318.x>.
- Stolzenburg J-U, Liatsikos EN, Rabenalt R, Do M, Sakelaropoulos G, Horn LC, et al. Nerve sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy– Effect of puboprostatic ligament preservation on early continence and positive margins. *Eur Urol*. 2006;49:103–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2005.10.002>.
- Deliveliotis C, Protogerou V, Alargof E, Varkarakis J. Radical prostatectomy: Bladder neck preservation and puboprostatic ligament sparing - Effects on continence and positive margins. *Urology*. 2002;60:855–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)01956-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(02)01956-8).
- Nakashima O, Matsuoka KEI. Suspension technique improves rapid continence following radical prostatectomy recovery retropubic of urinary. *Kurume Med J*. 2004;51:245–51. <http://dx.doi.org/10.2739/kurumemedj.51.245>.
- Mungovan SF, Sandhu JS, Akin O, Smart NA, Graham PL, Patel M. Preoperative membranous urethral length measurement and continence recovery following radical prostatectomy:

- A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2017;71:368-78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.023>.
17. Regis L, Salazar A, Cuadras M, Miret E, Roche S, Celma A, et al. Preoperative magnetic resonance imaging in predicting early continence recovery after robotic radical prostatectomy. *Actas Urol Esp*. 2019;43:137-42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2018.07.003>.
 18. John H, Hauri D. Seminal vesicle-sparing radical prostatectomy: A novel concept to restore early urinary continence. *Urology*. 2000;55:820-4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(00\)00547-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(00)00547-1).
 19. Galfano A, di Trapani D, Sozzi F, Strada E, Petralia G, Brameri M, et al. Beyond the learning curve of the Retzius-sparing approach for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: Oncologic and functional results of the first 200 patients with ≥ 1 year of follow-up. *Eur Urol*. 2013;64:974-80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.046>.
 20. Asimakopoulos AD, Topazio L, de Angelis M, Finazzi E, Antonio A, Pastore L, et al. Retzius-sparing versus standard robot-assisted radical prostatectomy?: A prospective randomized comparison on immediate continence rates. *Surg Endosc*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-018-6499-z>.
 21. Walsh PC. Intussusception of the reconstructed bladder. *Urology*. 2002;59:934-8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)01596-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(02)01596-0).
 22. Rocco F, Gadda F, Acquati P, Carmignani L, Favini P, Dell'Orto P, et al. [Personal research: Reconstruction of the urethral striated sphincter]. *Arch Ital Urol Androl*. 2001;73:127-37.
 23. Rocco F, Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B, et al. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2006;175:2201-6, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00262-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00262-X).
 24. Rocco B, Gregori A, Stener S, Santoro L, Bozzola A, Galli S, et al. Posterior reconstruction of the rhabdosphincter allows a rapid recovery of continence after transperitoneal videolaparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2007;51:996-1003, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2006.10.014>.
 25. Coelho RF, Chauhan S, Orvieto MA, Sivaraman A, Palmer KJ, Coughlin G, et al. Influence of modified posterior reconstruction of the rhabdosphincter on early recovery of continence and anastomotic leakage rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2011;59:72-80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.08.025>.
 26. Grasso AAC, Mistretta FA, Sandri M, Cozzi G, de Lorenzis E, Rosso M, et al. Posterior musculofascial reconstruction after radical prostatectomy: An updated systematic review and a meta-analysis. *BJU Int*. 2016;118:20-34, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.13480>.
 27. Jeong CW, Oh JJ, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Choe G, et al. Novel posterior reconstruction technique during robot-assisted laparoscopic prostatectomy: Description and comparative outcomes. *Int J Urol*. 2012;19:683-7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.02988.x>.
 28. Tewari A, Jhaveri J, Rao S, Yadav R, Bartsch G, Te A, et al. Total reconstruction of the vesico-urethral junction. *BJU Int*. 2008;101:871-7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07424.x>.
 29. Hurtes X, Rouprêt M, Vaessen C, Pereira H, Faivre D'Arcier B, Cormier L, et al. Anterior suspension combined with posterior reconstruction during robot-assisted laparoscopic prostatectomy improves early return of urinary continence: A prospective randomized multicentre trial. *BJU Int*. 2012;110:875-83, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10849.x>.
 30. Sutherland DE, Linder B, Guzman AM, Hong M, Frazier HA, Engel JD, et al. Posterior rhabdosphincter reconstruction during robotic assisted radical prostatectomy: Results from a phase II randomized clinical trial. *J Urol*. 2011;185:1262-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.11.085>.
 31. Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B. Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: Description of the technique and continence outcomes. *Eur Urol*. 2009;56:472-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.06.007>.
 32. Dal Moro F, Crestani A, Valotto C, Zattoni F. CORPUS - novel Complete Reconstruction of the Posterior Urethral Support after robotic radical prostatectomy: Preliminary data of very early continence recovery. *Urology*. 2014;83:641-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2013.12.010>.
 33. Kojima Y, Hamakawa T, Kubota Y, Ogawa S, Haga N, Tozawa K, et al. Bladder neck sling suspension during robot-assisted radical prostatectomy to improve early return of urinary continence: A comparative analysis. *Urology*. 2014;83:632-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2013.09.059>.
 34. Nguyen HG, Punnen S, Cowan JE, Leapman M, Cary C, Welty C, et al. A randomized study of intraoperative autologous retropubic urethral sling on urinary control after robotic assisted radical prostatectomy. *J Urol*. 2017;197:369-75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.08.122>.
 35. Heesakkers J, Farag F, Bauer RM, Sandhu J, De Ridder D, Stenzl A. Pathophysiology and contributing factors in postprostatectomy incontinence: A review. *Eur Urol*. 2017;71:936-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.09.031>.
 36. Yanagida T. Current techniques to improve outcomes for early return of urinary continence following robot-assisted radical prostatectomy. *Fukushima J Med Sci*. 2014;60:1-13, <http://dx.doi.org/10.5387/fms.2013-25>.
 37. Freire MP, Weinberg AC, Lei Y, Soukup JR, Lipsitz SR, Prasad SM, et al. Anatomic bladder neck preservation during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: Description of technique and outcomes. *Eur Urol*. 2009;56:972-80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.017>.
 38. Stolzenburg JU, Kallidonis P, Hicks J, Do M, Dietel A, Sakellariopoulos G, et al. Effect of bladder neck preservation during endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy on urinary continence. *Urol Int*. 2010;85:135-8, <http://dx.doi.org/10.1159/000314842>.
 39. Rocco F, Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B, et al. Early continence recovery after open radical prostatectomy with restoration of the posterior aspect of the rhabdosphincter. *Eur Urol*. 2007;52:376-83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2007.01.109>.
 40. Nguyen MM, Kamoi K, Stein RJ, Aron M, Hafron JM, Turna B, et al. Early continence outcomes of posterior musculofascial plate reconstruction during robotic and laparoscopic prostatectomy. *BJU Int*. 2008;101:1135-9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07425.x>.

8.2. Publicación 2

A Randomised Controlled Trial to Assess the Benefit of Posterior Rhabdosphincter Reconstruction in Early Urinary Continence Recovery after Robot-assisted Radical Prostatectomy.

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: euoncolology.europeanurology.com



A Randomised Controlled Trial to Assess the Benefit of Posterior Rhabdosphincter Reconstruction in Early Urinary Continence Recovery after Robot-assisted Radical Prostatectomy

Aina Salazar^a, Lucas Regis^{a,b}, Jacques Planas^{a,b}, Anna Celma^{a,b}, Anna Santamaria^b, Enrique Trilla^{a,c}, Juan Morote^{a,b,c,*}

^a Department of Urology and Renal Transplantation, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain; ^b Prostate Cancer Research Group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain; ^c Universitat Autònoma of Barcelona, Barcelona, Spain

Article info

Article history:

Received 17 January 2021
Received in revised form 5 February 2021
Accepted February 16, 2021

Associate Editor:

Gianluca Giannarini

Keywords:

Robot-assisted radical prostatectomy
Posterior rhabdosphincter reconstruction
Early urinary continence recovery

Abstract

Posterior rhabdosphincter reconstruction (PRR) has been proposed to improve early urinary continence (UC) recovery after radical prostatectomy (RP). In order to generate level 1b evidence, we designed a double-blind randomised controlled trial powered to detect a 20% increase in early UC recovery after robot-assisted RP (RARP). A group of 153 patients with cT1c–3a NOMO prostate cancer were randomised (73 to control arm and 80 to PRR arm) and 152 completed 12-mo follow-up. For UC defined as no pad use, the recovery hazard ratio at 1-mo follow-up was 2.312 (95% confidence interval [CI] 1.081–4.937; $p = 0.030$). UC recovery was observed in 33.8% of patients in the PRR arm and 18.1% of patients in the control arm ($p = 0.022$). At 3-mo follow-up the corresponding rates were 58.8% and 43.1% ($p = 0.038$). The median time to UC recovery was 106 d (95% CI 73–139) in the control arm and 64 d (95% CI 39–89) in PRR arm ($p = 0.897$). No differences in pathological outcomes or early and late surgical complications were observed between the arms. We conclude that PRR is safe and increases early UC recovery after RARP.

Patient summary: We investigated reconstruction of a muscular ring that controls the flow of urine, called the rhabdosphincter, after removal of the prostate in robot-assisted surgery. The procedure is safe and increases early recovery of urinary continence.

This trial is registered at ClinicalTrials.gov as NCT03302169.

© 2021 European Association of Urology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

* Corresponding author. Department of Urology and Renal Transplantation, Vall d'Hebron Hospital, Passeig Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain.
E-mail address: jmorote@vhebron.net (J. Morote).

The anatomical basis for stabilisation and extension of the posterior rhabdosphincter was established in cadaveric studies by Burnett and Mostwin in 1998 [1]. In 2006, Rocco et al [2] first demonstrated that posterior rhabdosphincter

reconstruction (PRR) improved urinary continence (UC) recovery 3 mo after open radical prostatectomy (RP) from 46% to 86%. After that, several studies have suggested that PRR increases early UC recovery after open, laparoscopic,

<https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.02.005>

2588-9311/© 2021 European Association of Urology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Salazar A, et al. A Randomised Controlled Trial to Assess the Benefit of Posterior Rhabdosphincter Reconstruction in Early Urinary Continence Recovery after Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.02.005>

and robot-assisted RP (RARP). A recent systematic review and meta-analysis by Grasso et al [3] included 21 studies, of which only three were randomised controlled trials (RCTs). Surprisingly, PRR was the only randomised surgical step in one RCT, and the results were negative [4]. The lack of high-level evidence demonstrating the benefit of PRR after RARP prompted us to design the current RCT.

NCT03302169 was a double-blind (patients and urologists who performed follow-up) RCT carried out between January 1, 2017 and September 15, 2018 in one academic institution after obtaining approval from the ethics committee (PRAG330/2016) and informed consent from patients. A cohort of 153 consecutive patients with newly

diagnosed cT1c–3a N0M0 prostate cancer was recruited and 152 were followed during 12 mo after RARP. The study was designed to detect a 20% difference in early UC recovery at an α level at 0.05 and β level of 0.2. Patients were randomised to receive PRR after urethrovessical anastomosis ($n = 80$; PRR arm) or urethrovessical anastomosis alone ($n = 72$; control arm). Previous pelvic radiotherapy and surgery for benign prostatic hyperplasia were exclusion criteria. One experienced surgeon (>3000 RPs, >700 RARPs) performed all procedures and was notified of randomisation only after prostate gland excision. The RARP and PRR techniques described by Coelho et al [5] were applied using a four-arm Da Vinci Xi robot. Neurovascular

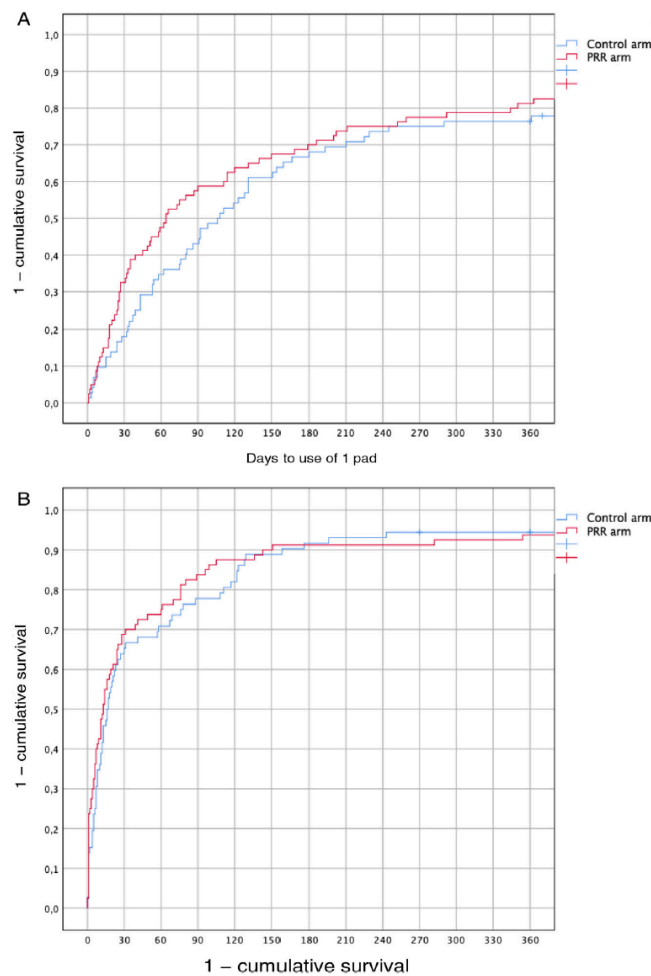


Fig. 1 – Survival curve for urinary continence recovery during 12-mo follow-up for the control and posterior rhabdosphincter reconstruction (PRR) arms by continence definition: (A) no pad use and (B) use of 0–1 pads.

Please cite this article in press as: Salazar A, et al. A Randomised Controlled Trial to Assess the Benefit of Posterior Rhabdosphincter Reconstruction in Early Urinary Continence Recovery after Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.02.005>

Table 1 – Rates of urinary continence recovery in the two study arms during follow-up by continence definition.

Follow-up (d)	No pad use			Use of 0–1 pads		
	Control arm (n=72)	PRR arm (n=80)	p value	Control arm (n=72)	PRR arm (n=80)	p value
7	5 (6.8)	7 (8.8)	0.458	22 (30.6)	32 (40.0)	0.148
15	9 (12.5)	12 (15.0)	0.418	34 (47.2)	44 (55.0)	0.213
30	13 (18.1)	27 (33.8)	0.022	47 (65.3)	55 (68.8)	0.389
90	31 (43.1)	47 (58.8)	0.038	56 (77.8)	67 (83.8)	0.233
180	48 (66.7)	56 (70.0)	0.395	66 (91.7)	73 (91.3)	0.580
360	58 (80.6)	66 (82.5)	0.460	68 (94.4)	76 (95.0)	0.583

PRR = posterior rhabdosphincter reconstruction.

bundle preservation was performed according to Tewari et al [6], and extended lymphadenectomy (eLDN) was carried out when the risk of lymph node involvement was >5% in the Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram [7]. The bladder neck was reconstructed when the diameter was wider than 1 cm. PRR was performed as previously described [5] using a 2/0 Quill running suture, which was also used for urethrovaginal anastomosis. The urinary catheter was removed 5–8 d after surgery. Postoperative early complications were classified according to the Clavien-Dindo scheme [8]. UC recovery was defined according to question 3 of the Expanded Prostate Cancer Index Composite-26 instrument [9]. Patients were instructed to note the first day on which they used 1 pad or no pad. This date was reported during the next follow-up visit and in questionnaires completed. Kaplan-Meier curves of UC recovery were compared using the log-rank test. The Pearson χ^2 test was used to compare proportions. Hazard ratios and 95% confidence interval (CIs) were calculated. SPSS version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for all statistical analyses.

Comparison of baseline characteristics between the study arms showed that only body mass index was significantly different (higher in the PRR arm; Supplementary Table 1). Rates of eLDN, neurovascular bundle preservation and grade, and bladder neck reconstruction were similar in the two arms. Pathological characteristics (Supplementary Table 2) and early surgical complication rates up to 90 d (Supplementary Table 3) were also similar in the two arms. Urethrovaginal stricture requiring an endoscopic aperture occurred in two patients in the control arm (2.8%) and three in the PRR arm (3.7%; $p = 0.480$; Supplementary Table 3). One patient in the PRR arm started radiotherapy because of prostate-specific antigen recurrence at follow-up day 270, without any change in UC.

Actuarial curves for UC recovery according to UC definition (use of 0–1 pads vs no pad use) are presented in Fig. 1. The median time to use of 1 pad was 13 d (95% CI 9–17) in the PRR arm and 16 d (95% CI 10–22) in the control arm ($p = 0.649$). The median time to no pad use was 64 d (95% CI 39–89) in the PRR arm and 106 d (95% CI 73–139) in the control arm ($p = 0.897$). UC recovery rates at 7, 15, 30, 90, 180, and 360 d for the two UC definitions are presented in Table 1. We found a significant increase in UC recovery at 30 d (33.8% vs 18.1%; $p = 0.022$) and 90 d (58.8% vs 43.1%;

$p = 0.038$) after PRR when the UC definition was no pad use. The 30-d hazard ratio for UC recovery was 2.312 (95% CI 1.081–4.937) when PRR was performed ($p = 0.030$).

The results of this RCT show that PRR is safe, due to similar pathological characteristics of tumours and early or late surgical complications observed in both arms. PRR provided an increase in UC recovery of >20% at 30 and 90 d after urinary catheter removal. It must be highlighted that the benefit of PRR was only observed when the strict UC definition of no pad use was applied. This UC definition has been associated with a significant improvement in quality of life when compared with the wider definitions of use of 0–1 pads or security pads [10].

Generation of high-level evidence in surgery is difficult. Only three of the 21 studies selected by Grasso et al [3] were RCTs. To increase the quality of our RCT, only one surgeon participated; PRR was the sole intervention randomised; the double-blind design required blinding of the intervention for the patient and the urologists performing follow-up; and to avoid the influence of randomisation in the exeresis steps in RARP, the surgeon was only informed about whether the patient was undergoing PRR intervention after the prostate gland had been excised. The RCT by Sutherland et al [4] accrued 94 patients (47 per arm) to detect a 25% difference in UC recovery at 3 mo, with final analysis performed on data for 41 in the control arm and 46 in the PRR arm. The authors observed UC recovery rates of 56% versus 45% for a UC definition of no pad use, and 81% versus 63% for a UC definition of use of 0–1 pads. They concluded that PRR did not increase early UC recovery. However, we observed a significant increase (>20%) in recovery between 30 and 90 d after RARP when UC was defined as no pad use. Other surgical reconstruction techniques have also demonstrated early UC recovery benefits ranging from 56% to 93% for UC defined as no pad use [11–14]. We found that the UC definition is crucial, as we only found positive results when we applied the strict UC definition.

We conclude that PRR is a safe surgical procedure that increases early UC recovery after RARP when a strict UC definition is used.

Author contributions: Juan Morote had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Please cite this article in press as: Salazar A, et al. A Randomised Controlled Trial to Assess the Benefit of Posterior Rhabdosphincter Reconstruction in Early Urinary Continence Recovery after Robot-assisted Radical Prostatectomy. Eur Urol Oncol (2021), <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.02.005>

Study concept and design: Morote, Regis.

Acquisition of data: Celma, Regis, Planas, Salazar.

Analysis and interpretation of data: Morote, Salazar, Regis.

Drafting of the manuscript: Morote, Regis, Salazar.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Trilla, Santamaria.

Statistical analysis: Morote, Regis, Salazar.

Obtaining funding: None.

Administrative, technical, or material support: None.

Supervision: Morote, Trilla.

Other: None.

Financial disclosures: Juan Morote certifies that all conflicts of interest, including specific financial interests and relationships and affiliations relevant to the subject matter or materials discussed in the manuscript (eg, employment/affiliation, grants or funding, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, royalties, or patents filed, received, or pending), are the following: None.

Funding/Support and role of the sponsor: None.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.02.005>.

References

- [1] Burnett AL, Mostwin JL. In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: relevance to continence preservation following major pelvic surgery. *J Urol* 1998;160:1301–6.
- [2] Rocco F, Carmignani L, Acquati P, et al. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2006;175:2201–6.
- [3] Grasso AA, Mistretta FA, Sandri M, et al. Posterior musculofascial reconstruction after radical prostatectomy: an updated systematic review and a meta-analysis. *BJU Int* 2016;118:20–34.
- [4] Sutherland DE, Linder B, Guzman AM, et al. Posterior rhabdosphincter reconstruction during robotic assisted radical prostatectomy: results from a phase II randomized clinical trial. *J Urol* 2011;185:1262–7.
- [5] Coelho RF, Chauhan S, Orvieto MA, et al. Influence of modified posterior reconstruction of the rhabdosphincter on early recovery of continence and anastomotic leakage rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011;59:72–80.
- [6] Tewari AK, Ali A, Metgud S, et al. Functional outcomes following robotic prostatectomy using athermal, traction free risk-stratified grades of nerve sparing. *World J Urol* 2013;31:471–80.
- [7] Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:798–803.
- [8] Dindo D, Demartines N, Clavien P-A, et al. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
- [9] Szymanski KM, Wei JT, Dunn RL, Sanda MG. Development and validation of an abbreviated version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. *Urology* 2010;76:1245–50.
- [10] Liss MA, Osann K, Canvasser N, et al. Continence definition after radical prostatectomy using urinary quality of life: evaluation of patient reported validated questionnaires. *J Urol* 2010;183:1464–8.
- [11] Srivastava A, Chopra S, Pham A, et al. Effect of a risk-stratified grade of nerve-sparing technique on early return of continence after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2013;63:438–44.
- [12] Boni A, Cochetti G, Lepri E, et al. PERUSIA technique: full neurovascular sparing radical prostatectomy. *Eur Urol Suppl* 2016;15:341.
- [13] de Carvalho PA, Barbosa J, Guglielmetti GB, et al. Retrograde release of the neurovascular bundle with preservation of dorsal venous complex during robot-assisted radical prostatectomy: optimizing functional outcomes. *Eur Urol* 2020;77:628–35.
- [14] Wagaskar V.G., Mittal A., Sobotka S., et al. Hood technique for robotic radical prostatectomy—preserving periurethral anatomical structures in the space of Retzius and sparing the pouch of Douglas, enabling early return of continence without compromising surgical margin rates. *Eur Urol*. In press. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.044>.

Please cite this article in press as: Salazar A, et al. A Randomised Controlled Trial to Assess the Benefit of Posterior Rhabdosphincter Reconstruction in Early Urinary Continence Recovery after Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.02.005>


8.3. Publicación 3

Continence definition and prognostic factors for early urinary continence recovery in posterior rhabdosphincter reconstruction after robot-assisted radical prostatectomy. Post-hoc analysis of a randomised controlled trial.

+Model


ARTICLE IN PRESS

Actas Urológicas Españolas xxx (xxxx) xxx–xxx



Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro



ORIGINAL ARTICLE

Continence definition and prognostic factors for early urinary continence recovery in posterior rhabdosphincter reconstruction after robot-assisted radical prostatectomy. Post-hoc analysis of a randomised controlled trial[☆]

A. Salazar^{a,*}, L. Regis^a, J. Planas^a, A. Celma^a, E. Trilla^{a,b}, J. Morote^{a,b}

^a Servicio de Urología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^b Departament de Cirurgia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Received 19 March 2021; accepted 27 June 2021

KEYWORDS

Early urinary continence recovery;
Posterior rhabdosphincter reconstruction;
Robot assisted radical prostatectomy

Abstract

Introduction: Urinary incontinence after radical prostatectomy (RP) is an adverse event with high impact on patient's quality of life. Nowadays there is no standardized method for urinary continence measurement. Posterior rhabdosphincter reconstruction (PRR) is a surgical step that can improve early urinary continence after RP. Our objective was to analyse different continence definitions and predictors of urinary continence recovery after robot-assisted RP (RARP).

Material and methods: We conducted a double-blind, randomised controlled trial (NCT03302169) including 152 consecutive patients with localized prostate cancer subjected to RARP. Patients were randomised to single urethrovesical anastomosis (control arm) or PRR before urethrovesical anastomosis (PRR arm). Urinary continence was measured with the EPIC-26 and ICIQ-SF validated questionnaires, and pad use (0-1 pads and no pads), at 7, 15, 30, 90, 180 and 365 days after catheter removal. Prognostic factors for early urinary continence recovery were analysed.

[☆] Please cite this article as: Salazar A, Regis L, Planas J, Celma A, Trilla E, Morote J. Definición de continencia y factores pronósticos para la recuperación temprana de la continencia urinaria en la prostatectomía radical robótica con reconstrucción posterior del rhabdofínter. Análisis post hoc de un ensayo clínico aleatorizado. Actas Urol Esp. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2021.06.004>

* Corresponding author.

E-mail address: aina.salazar@gmail.com (A. Salazar).

+Model

ARTICLE IN PRESS

A. Salazar, L. Regis, J. Planas et al.

PALABRAS CLAVE

Continencia urinaria precoz;
Reconstrucción posterior del rabdoesfínter;
Prostatectomía radical robótica

Results: 72 patients were included in the control arm and 80 in the PRR arm. Baseline characteristics were similar between arms, except body mass index, which was higher in PRR arm. "No pad" was the only definition assessing the benefit of PRR at 30 days, 33.8% in PRR arm and 18.1% in control arm, $p = 0.022$; and at 90 days, 58.8 and 43.1% respectively, $p = 0.038$. Questionnaires did not detect differences in terms of continence recovery. PRR was the only predictor for early continence recovery, $p = 0.03$.

Conclusions: PRR increased early urinary continence recovery after RARP. Continence definition was critical to assess benefit. The only predictive factor for early continence recovery was PRR. © 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEU.

Definición de continencia y factores pronósticos para la recuperación temprana de la continencia urinaria en la prostatectomía radical robótica con reconstrucción posterior del rabdoesfínter. Análisis post hoc de un ensayo clínico aleatorizado

Resumen

Introducción: La incontinencia urinaria después de la prostatectomía radical es un efecto adverso con gran impacto en la calidad de vida. Actualmente no disponemos de medidas estandarizadas para su evaluación. La reconstrucción posterior del rabdoesfínter (RPR) puede mejorar la incontinencia urinaria precoz. Nuestro objetivo fue analizar diferentes definiciones y factores pronósticos de continencia urinaria precoz después de prostatectomía radical robótica (PRR).

Materiales y métodos: Realizamos un ensayo clínico aleatorizado (NCT03302169) incluyendo 152 pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a PRR y aleatorizados en anastomosis uretrovesical simple (grupo control) y RPR previa a la anastomosis (grupo RPR). La continencia urinaria se evaluó mediante cuestionarios específicos (EPIC-26 y ICIQ-SF), y la utilización de compresas (0-1 compresa y 0 compresas) a los 7, 15, 30, 90, 180 y 365 días tras la retirada de la sonda vesical. Se analizaron factores predictores para recuperación de continencia urinaria precoz.

Resultados: Se incluyeron 72 pacientes en el grupo control y 80 en el grupo RPR. Las características basales fueron similares entre grupos excepto el índice de masa corporal, mayor en el grupo RPR. La definición «0 compresas» fue la única que demostró beneficio de la RPR a los 30 días, con continencia del 33,8% en el grupo RPR y 18,1% en el grupo control, $p = 0,022$, y a los 90 días, 58,8% y 43,1%, respectivamente, $p = 0,038$. Los cuestionarios no mostraron diferencias entre grupos. La RPR fue el único factor predictor de continencia urinaria precoz.

Conclusiones: La RPR mejora las tasas de continencia urinaria precoz, pero la definición de continencia es determinante. El único factor predictor de continencia urinaria precoz fue la RPR.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEU.

Introduction

Radical prostatectomy (RP) is an elective treatment for patients with localized prostate cancer. Despite cancer control can be achieved in most cases, the improvement of functional results is currently on focus, being urinary incontinence the adverse effect with more impact on patient's quality of life (QoL) after RP.¹

Although mechanisms of developing postoperative urinary incontinence are not fully understood, patient's characteristics, surgeon's experience, surgical technique and methods to define and report urinary continence influence its incidence.² Long-term urinary continence can be achieved between 89% and 100% of cases, however its early recovery shows lower rates.¹ There is a lack of standard definition of urinary incontinence that may contribute to the wide range of continence rate achievement. Robot-assisted RP (RARP) provides advantages in improving urinary and sexual outcomes.^{3,4}

Several technical modifications have been proposed to improve urinary continence recovery after RP. They can be classified in

variations that preserve continence mechanisms and techniques that reconstruct supportive mechanisms. The use of these techniques, alone or in combination, may lead to improved functional results.^{5,6} The rhabdosphinctor is the external compound of the urethral sphincter complex. It is omega shaped, rich with striated muscle fibres and extends to the apex of and anterior surface of the prostate.⁷ Posterior reconstruction of the rhabdosphinctor (PRR), based on the Bumet and Mostwin anatomical studies in cadavers, provides a stabilization of posterior periurethral rhabdosphinctor.⁸ It was first applied by Rocco et al. in open RP, and Coelho et al. described the robot-assisted technique of PRR, being this surgical step performed routinely by more than half of robotic surgeons.⁹⁻¹¹ Some authors have observed earlier urinary continence recovery after PRR, however, the evidence available is heterogeneous. The main limitations to compare results are the lack of standard definition of urinary continence recovery and no control of incontinence predictive factors.¹²

Due to the lack of high-quality evidence for the benefit of PRR, we conducted the randomised controlled trial (RCT) NCT 03302169.

We observed an improvement in urinary continence recovery at 30 and 90 days after catheter removal only when the strict urinary continence recovery definition of "no pad use" was applied.¹³ In this study, we present a post-hoc analysis of the influence of urinary continence definitions, the usefulness of urinary continence questionnaires and the prognostic factors for early urinary continence.

Materials and methods

Design and participants

We conducted a single-academic institution, prospective and double-blind RCT (NCT03302169; IP: JM), which was carried out between January 1st, 2017 and September 15th, 2018, after the approval from our Institutional Ethics Committee (PRAG330/2016). Patients diagnosed of clinically localized PCa (cT1-3a) and scheduled to robot-assisted RP (RARP) with or without extended lymphadenectomy (eLDN) were included and randomized (random.org) to standard running vesicourethral anastomosis (control arm) or PRR followed by standard running vesicourethral anastomosis (PPR arm). Patients who previously received pelvic radiotherapy, transurethral prostate resection (TURP) or holmium laser enucleation (HoLEP) for benign prostatic hyperplasia were excluded.

Intervention

RARP was performed by one experienced surgeon (J.M.). Surgical technique differed only at the PRR. A four-arm Da Vinci robot Xi was used and RARP was performed according to the technique described by Patel et al.¹⁴ Neurovascular bundle preservation was made according to the proposal of Tewari et al.¹⁵ and eLDN was performed when the lymph node involvement risk was higher than 5% in the Memorial Sloan Katherine Cancer Center nomogram.¹⁶ After RP, anastomosis using a continuous 2/0 Quill® running suture was performed in the control group, while PRR was performed before the urethrovesical anastomosis as described by Coelho et al.¹⁰ using a 2/0 Quill® suture. Afterwards, the urethrovesical anastomosis was performed using 2/0 Quill® running suture. Bladder neck was reconstructed when its diameter was wider than 1.5 cm. In the cases with eLDN, it was carried out before prostatectomy. Surgeon was notified of computer randomization after the prostate gland excision. All patients were instructed to undergo proper pelvic floor rehabilitation daily by themselves. Bladder catheter was removed between 6 and 8 days after surgery, except in those cases were persistent urinary leakage was observed, were it was removed after cystography. Patients were blinded to group allocation as well as the faculty who contributed to the patients' follow-up (L.R.).

Urinary continence definition and assessment

Urinary continence was evaluated by pad-use and answers to continence-validated questionnaires before surgery and at 7, 15, 30, 90, 180 and 360 days after catheter removal. On each assessment, based on question 3 of the EPIC-26 questionnaire,¹⁷ patients were asked about their pad status. Before surgery and at 30, 180 and 360 days they also completed the Spanish versions of EPIC-26 and ISIQ-SF¹⁸ questionnaires. Furthermore, they were inquired about the date they started using 1 pad and the date they stopped using pads. Urinary continence was defined according to two definitions: "0-1 pads" and the use of "no pads". Regarding the questionnaires, the analysed questions were the questions 1, 2 and 3 in the EPIC-26 and the 1 and 2 in the ISIQ-SF. All of them evaluate the frequency and volume of urinary incontinence and the use of protection pads.

Complications and prognostic factors of urinary continence recovery

Early postoperative complications, up to 90 days after surgery, were classified according to the modified Clavien-Dindo classification.¹⁹ The incidence of anastomotic stricture during follow-up was also measured. Age, body mass index (BMI), PSA, PRR, bladder neck reconstruction, neurovascular bundles preservation, days of drainage and postoperative urinary tract infection were assessed as possible predictive factors of urinary continence recovery.

Cohort size calculation and statistical analysis

The sample size for this study, calculated to find a 20% of difference in early urinary continence between groups, alpha level at 0.05 and beta level at 0.2 and correction for 15% nonresponse rate, was estimated in 152 subjects. Quantitative variables were expressed with medians and interquartile ranges (IQR). Qualitative variables were expressed with rates. Mann-Whitney U test and Pearson chi-square test and with Fischer's exact test modification if needed, were used to analyse associations between quantitative and qualitative variables. Binary logistic regression was performed to analyse predictors of early urinary continence. A p value of <0.05 was considered significant. SPSS® v.25 was used in this analysis.

Results

Characteristics of the cohort study

A total of 152 patients were enrolled in the study and completed the 12-months follow-up. Among them, 72 were randomized to the control arm and 80 to the PRR arm. Baseline demographics were similar between the groups, aside from BMI, which was significantly higher in the PRR arm (Table 1). Clinically palpable tumour was found in 20% of patients and 63.2% had an intermediate-risk PCa according to the EAU risk group classification. The rate of men subjected to eLDN and the grade of preservation of the neurovascular bundles was comparable among groups. Both surgical approaches were similar in terms of pathological data (Table 2).

Complication rates within the first 90 days of follow-up were similar in both groups. No complications were seen in 61.1% of patients in the control arm and 55.6% of patients in the PRR arm, $p = 0.233$. Globally, the most frequent complication was the urinary tract infection (Clavien-Dindo grade II), which was found in 19 cases in control arm (26.4%) and 23 cases in the PRR arm (28.4%). Persistent urinary leakage was seen in 1 case in the control arm (1.4%) and 1 case in the PRR arm (1.2%). Clavien-Dindo grade IIIb complications occurred in 1 case in the control arm (1.4%), and was a postsurgical haemorrhage that required surgical revision in a patient with Ehler-Danlos disease who was under oral acenocoumarol, and 2 cases in the PRR arm (2.5%), which were an evisceration from a trocar port and an abscess that required surgical drainage. No Clavien-Dindo grade IV and V complications were seen. The incidence of urethrovesical stricture needing endoscopic aperture within the follow-up period was 2 cases in the control arm (2.8%) and 3 cases in the PRR arm (3.7%), $p = 0.480$.

Continence analysis

Table 3 reflects the urinary continence recovery analysis according to pad use definitions and answers to the questionnaires. Before surgery none of the patients used pad. When analysing the use of 0-1 pads, no differences were seen between both arms at 7, 15, 30, 90, 180 and 360 days after catheter removal. When the continence definition of no pad use was analysed, at 30 and 90 days the continence recovery rates were significantly higher in the PRR

+Model

ARTICLE IN PRESS

A. Salazar, L. Regis, J. Planas et al.

Table 1 Baseline characteristics of patients of the whole cohort and by groups.

Characteristic	All cohort	Control arm	PRR arm	p Value
Number of cases (%)	152 (100)	72 (47.4)	80 (52.6)	–
Median age, years (IQR)	64 (60-71)	64 (60-70)	64 (60-71)	=0.646
Median BMI, kg/m ² (IQR)	26.2 (24.3-28.8)	25.9 (24-28.3)	26.6 (24.9-29.1)	=0.027
Charlson Index, n (%)				=0.058
1	6 (3.9)	2 (2.8)	4 (5.0)	
2	97 (63.8)	40 (55.6)	57 (71.3)	
3	49 (32.2)	30 (41.7)	19 (23.8)	
Median serum PSA, ng/mL (IQR)	6.2 (4.4-9.0)	5.6 (4.3-8.8)	6.9 (4.8-9.3)	=0.107
Median prostate volume, mL, (IQR)	42 (30-60)	39 (28-54)	44 (30-65)	=0.193
ISUP grade group at biopsy, n (%)				=0.142
1	41 (27.0)	25 (34.7)	16 (20)	
2	67 (44.1)	31 (43.1)	36 (45)	
3	26 (17.1)	9 (12.5)	17 (21.3)	
4	17 (11.2)	6 (8.3)	11 (13.8)	
5	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0)	
Clinical T stage, n (%)				=0.259
cT1c	123 (80.9)	60 (83.3)	63 (78.8)	
cT2ab	25 (16.4)	11 (15.3)	14 (17.5)	
cT2c	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0)	
cT3a	3 (2)	0 (0)	3 (3.8)	
Risk, n (%)				=0.351
Low-risk	33 (21.7)	19 (26.4)	14 (17.5)	
Intermediate-risk	96 (63.2)	44 (61.1)	52 (65)	
High risk	23 (15.1)	9 (12.5)	14 (17.5)	

BMI = Body mass index; IQR = Interquartile range (25 percentile-75 percentile); PSA = Prostate specific antigen; ISUP = International Society of Urological Pathology.

Table 2 Pathological findings of radical prostatectomy.

Characteristic	All cohort	Control arm	PRR arm	p Value
Number of cases, n (%)	152 (100)	72 (47.4)	80 (52.6)	–
ISUP grade group, n (%)				=0.771
No tumour	2 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.3)	
1	15 (9.9)	8 (11.1)	7 (8.8)	
2	82 (53.9)	41 (56.9)	41 (51.2)	
3	42 (27.6)	19 (26.4)	23 (28.7)	
4	10 (6.6)	3 (4.2)	7 (8.8)	
5	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.3)	
pT stage, n (%)				=0.970
No tumour	2 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.3)	
pT2a	22 (14.5)	10 (13.9)	12 (15)	
pT2b	30 (19.7)	14 (19.4)	16 (20.0)	
pT2c	76 (50)	37 (51.4)	39 (48.8)	
pT3a	18 (11.8)	9 (12.5)	9 (11.3)	
pT3b	4 (2.6)	1 (1.4)	3 (3.8)	
pN stage, n (%)				=0.160
pNx	113 (74.3)	58 (80.6)	55 (68.8)	
pN0	38 (25)	14 (19.1)	24 (30.0)	
pN1	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.3)	
Favorable pathology, n (%)	92 (60.5)	45 (62.5)	47 (58.8)	=0.637
Significant surgical margins, n (%)	29 (19.1)	14 (19.4)	15 (18.8)	=0.523

ISUP = International Society of Urological Pathology; pT = pathological T stage; pN = pathological N stage; Favorable pathology < pT3 and ISUP < 3; Significant surgical margins =>3mm.

Table 3 Evolution of continence rates according to different continence definitions and continence-related questions in questionnaires evaluated pre-surgery and at 1, 7, 15, 30, 90, 180 and 360 days after catheter removal.

Follow up	No pad			0-1 pad			EPIC-26 Q1			EPIC-26 Q2			EPIC-26 Q3			ICIQ-SF Q1			ICIQ-SF Q2		
	Control arm	PRR	P value	Control arm	PRR	P value	Control arm	PRR	P value	Control arm	PRR	P value	Control arm	PRR	P value	Control arm	PRR	P value	Control arm	PRR	P value
Pre surgery	72 (100.0)	80 (100.0)	1	72 (100.0)	80 (100.0)	1	58 (80.6)	65 (83.3)	0.409	51 (70.8)	59 (76.6)	0.269	72 (100.0)	80 (100.0)	1	57 (80.3)	62 (80.5)	0.339	55 (76.4)	62 (80.5)	0.339
7d	5 (6.8)	7 (8.8)	0.458	22 (30.6)	32 (40.0)	0.148	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15d	9 (12.5)	12 (15.0)	0.418	34 (47.2)	44 (55.0)	0.213	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30d	13 (18.1)	27 (33.8)	0.022	47 (65.3)	55 (68.8)	0.389	16 (22.2)	23 (28.4)	0.246	7 (10)	13 (16)	0.197	13 (18.1)	27 (33.8)	0.022	11 (15.5)	21 (26.3)	0.078	8 (11.3)	20 (25.3)	0.022
90d	31 (43.1)	47 (58.8)	0.038	56 (77.8)	67 (83.8)	0.233	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
180d	48 (66.7)	56 (70.0)	0.395	66 (91.7)	73 (91.3)	0.580	35 (50.7)	44 (58.7)	0.215	19 (27.9)	24 (32.4)	0.345	48 (66.7)	56 (70.0)	0.395	25 (36.8)	34 (45.3)	0.192	22 (32.8)	29 (38.7)	0.292
360d	58 (80.6)	66 (82.5)	0.460	68 (94.4)	76 (95.0)	0.583	36 (54.5)	42 (58.3)	0.391	26 (39.4)	29 (40.3)	0.527	58 (80.6)	66 (82.5)	0.460	31 (47.2)	34 (47.2)	0.556	29 (43.9)	30 (42.9)	0.518

EPIC-26 Question 1. Over the past 4 weeks, how often have you leaked urine? Answer 1-4: incontinent; Answer 5: continent.
 EPIC-26 Question 2. Which of the following best describes your urinary control during the last 4 weeks? Answer 1-3: incontinent; Answer 4: continent.
 EPIC-26 Question 3. How many pads or adult diapers per day did you usually use to control leakage during the last 4 weeks? Answer 0: no pad use; Answer 1-3: pad use.
 ICIQ-SF Question 1. How often do you leak urine? Answer 0: continence; Answer 1-5: incontinence.
 ICIQ-SF Question 2. How much urine do you usually leak (whether you wear protection or not)? Answer 0: continence; Answer 2-6: incontinence.

+Model

ARTICLE IN PRESS

A. Salazar, L. Regis, J. Planas et al.

Table 4 Multivariate analysis of urinary continence recovery predictors at 30 days post catheter removal.

Factor	Odd Ratio (95% confidence interval)	P value
Age	0.954 (0.9-1.009)	0.098
PSA	0.971 (0.873-1.079)	0.580
BMI	0.908 (0.798-1.034)	0.145
Posterior reconstruction	2.488 (1.101-5.621)	0.028*
Bladder neck reconstruction	0.834 (0.293-2.374)	0.734
Neurovascular bundles preservation	1.149 (0.766-1.723)	0.501
Days of drainage	1.160 (0.788-1.705)	0.452
Postoperative UTI	1.508 (0.656-3.470)	0.334

PSA = Prostate specific antigen; BMI = Body mass index; UTI = urinary tract infection.

arm, 33.8% and 18.1%, $p = 0.022$; and 58.8% and 43.1%, respectively $p = 0.038$. Regarding the questionnaires, no differences were seen among groups, neither in the EPIC-26 nor in the ICIQ-SF.

Predictors of early urinary continence

The binary logistic regression analysis to predict urinary continence at 30 days included all predictive factor candidates. The only predictor of urinary continence recovery at 30 days was PRR with an odds ratio of 2.469 (95% confidence interval 1.091-5.591), $p = 0.03$. Results are represented in Table 4.

Discussion

Several surgical techniques and surgical steps have been developed to preserve urinary continence after RP.⁶ Among them, PRR is one of the most used surgical variations to improve urinary continence recovery. In a recent meta-analysis, Grasso et al. included 21 studies.¹² They concluded that PRR after RP may improve early urinary continence. However, few studies evaluated the impact of this surgical step alone, and only 3 of them were RCT. The authors highlighted that wide heterogeneity was observed in the definition and measurement of urinary continence, in the surgical techniques and also in prognostic factors in the selected populations.

The study published by Sutherland et al. was one of the RCTs included in the meta-analysis and they reported no benefit of PRR.²⁰ They included 94 men to assess a significant difference of 25% among arms. In our RCT we estimated a sample size of 152 subjects to assess a difference in urinary continence recovery of 20%.¹³ In both studies, urinary continence rates were based on "no pads" and "0-1 pads" definitions. At 3 months, they observed a continence rate of 56% in the control arm and 45% in the PRR arm when using "no pad" definition, and 81% and 63% respectively when using "0-1 pad" definition. In our study we obtained a continence recovery rate of 43 and 59% with "no pad" definition, and 78 and 84% when "0-1 pad" definition was used.

Besides PRR is the most widely studied RP technical variation, the physiopathological mechanism enrolled in the achievement of the urinary continence is not clear. According to some authors, the

stability of the anastomosis is a crucial point when early outcome is the goal.^{3,4} The situation of the urethrovesical anastomosis seems to be higher in the pelvis in patients with PRR technique.²¹ As no standard technique is formally recommended, the final anastomosis position could justify one procedure variation at the expense of others.

Among factors related to urinary continence recovery, the most important confounding factors are continence definition and collecting methods. Without a standardized continence definition, it is difficult to compare studies. Several assessment methods have been developed to define and measure the severity of urinary incontinence as pad weight tests, patient self-reported questionnaires and pad usage. Pad use is commonly used as a continence measure and there are studies correlating pad status with QoL outcomes. It has been seen that the use of no pads is related to better QoL results than using security pads or 0-1 pads.^{22,23} Furthermore, the number of pads reported by patients is poorly correlated with the volume of incontinence.²² In our study, we found significant differences in continence rates after 30 and 90 days of catheter removal only when the strictest definition of urinary continence was applied. In our opinion, the best continence definition is the use of no pads, because there is a wide difference among the population in the decision to use or change urinary protection pads based on social and personal determinants²⁴ and specially because it is related to better QoL. We believe that our study brings to light that all continence measurements do not reproduce same results of the true urinary continence recovery. To ensure surgery results are associated with a specific technique and not a consequence of a poorly assessment of urinary continence, we recommend the use of a strict definition of continence.

Questionnaires have shown validity, reliability and sensitivity to report continence outcomes.^{18,23} They allow the assessment of incontinence symptoms and the extent to which they impair patient's QoL. A recent study correlated the relationship and agreement degree between daily pad usage and the ICIQ-SF at 12 months after RP. It was observed that pad usage was closely related with questionnaire scores.²³ Conversely, this questionnaire did not reflect the difference observed in urinary continence recovery in our RCT between arms in no pad usage at 30 and 90 days. This fact sets us out the clinical application of questionnaires in our population, or the need to guide or supervise patients while filling them.

Urinary continence recovery after RP has been related with preoperative factors, surgeon's experience and surgical technique. The identification of risk factors before surgery would let us the possibility to counsel patients about their individual risk of urinary continence recovery. In relation to preoperative risk factors, it seems that prior surgery for benign prostatic hyperplasia, prior urinary leakage, comorbidity index and prostate volume are related to worse urinary continence outcomes. It is still controversial if young age is a predictive factor of return to urinary continence after RP.^{25,26} Obesity seems to be related to urinary incontinence but there is controversial data about the relationship between high BMI and postoperative urinary continence. A meta-analysis published in 2018, which includes 4 studies, revealed that urinary continence at 1, 3 and 6 months is not related to BMI but they found a relationship between obesity and urinary incontinence at 12 and 24 months after RARP.²⁷ The development of symptomatic urethrovesical anastomotic stricture is an identified risk factor and preservation of neurovascular bundles and its association with urinary continence has been extensively debated.²⁸ In our RCT were found that BMI was higher in the PRR arm, which could impact our results, but in the multivariate analysis we obtained that PRR was the only predictor associated with early urinary continence.

Despite the RCT design of our study we found some limitations. Although characteristics of both arms were similar, a significant increase in BMI was observed in PRR arm which could influence in the urinary continence recovery results. The sample size calculation of study cohort was estimated to detect 20% increase of

urinary continence recovery. However, we believe that this benefit was overestimated. With a larger cohort size, we might have been able to demonstrate differences with lower increases in long-term follow up. Furthermore, we wonder if urinary continence questionnaires are appropriate to measure benefits of different techniques to improve urinary continence recovery after RARP.

Conclusions

The use of no pads was the only continence definition able to detect a significant benefit of PRR in early urinary continence recovery in a RCT design. The other definitions or questionnaire evaluations failed to assess differences in early continence recovery. On the other hand, in this RCT, we could not demonstrate other urinary continence recovery predictors except for PRR.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- EAU Guidelines, Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>, 2020.
- Heesakkers J, Farag F, Bauer RM, Sandhu J, De Ridder D, Stenzl A. Pathophysiology and contributing factors in postprostatectomy incontinence: a review. *Eur Urol*. 2017;71:936-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.09.031>.
- Porpiglia F, Bertolo R, Manfredi M, De Luca S, Checcucci E, Morra I, et al. Total anatomical reconstruction during robot-assisted radical prostatectomy: implications on early recovery of urinary continence. *Eur Urol*. 2016;69:485-95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.005>.
- Manfredi M, Checcucci E, Fiori C, Garrou D, Aimar R, Amparore D, et al. Total anatomical reconstruction during robot-assisted radical prostatectomy: focus on urinary continence recovery and related complications after 1000 procedures. *BJU Int*. 2019;124:477-86, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.14716>.
- Menon M, Muhletaler F, Campos M, Peabody JO. Assessment of early continence after reconstruction of the periprostatic tissues in patients undergoing computer assisted (robotic) prostatectomy: results of a 2 group parallel randomized controlled trial. *J Urol*. 2008;180:1018-23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.05.046>.
- Salazar A, Regis L, Planas J, Celma A, Diaz F, Gallardo I, et al. Early continence after radical prostatectomy: A systematic review. *Actas Urol Esp*. 2019;43:526-35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2019.06.003>.
- Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy of the prostate related to optimisation of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy: an update. *Eur Urol*. 2016;70:301-11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.01.026>.
- Burnett AL, Mostwin JL. In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: relevance to continence preservation following major pelvic surgery. *J Urol*. 1998;160:1301-6.
- Rocco F, Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B, et al. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2006;175:2201-6, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00262-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00262-X).
- Coelho RF, Chauhan S, Orvieto MA, Sivaraman A, Palmer KJ, Coughlin G, et al. Influence of modified posterior reconstruction of the rhabdosphincter on early recovery of continence and anastomotic leakage rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2011;59:72-80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.08.025>.
- Ficarra V, Wiklund PN, Rochat CH, Dasgupta P, Challacombe BJ, Sooriakumaran P, et al. The European Association of Urology Robotic Urology Section (ERUS) survey of robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int*. 2013;111:596-603, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.12100>.
- Grasso AAC, Mistretta FA, Sandri M, Cozzi G, De Lorenzis E, Rosso M, et al. Posterior musculofascial reconstruction after radical prostatectomy: an updated systematic review and a meta-analysis. *BJU Int*. 2016;118:20-34, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.13480>.
- Salazar A, Regis L, Planas J, Celma A, Santamaria A, Trilla E, et al. A randomised controlled trial to assess the benefit of posterior rhabdosphincter reconstruction in early urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy [published online ahead of print]. *Eur Urol Oncol*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euo.2021.02.005>.
- Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B. Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of the technique and continence outcomes. *Eur Urol*. 2009;56:472-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.06.007>.
- Tewari AK, Ali A, Metgud S, Thekkampampil N, Srivastava A, Khani F, et al. Functional outcomes following robotic prostatectomy using athermal, traction free risk-stratified grades of nerve sparing. *World J Urol*. 2013;31:471-80, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-012-1018-7>.
- Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol*. 2003;170:1798-803, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000091805.98960.13>.
- Szymanski KM, Wei JT, Dunn RL, Sanda MG. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. *Urology*. 2010;76:1245-50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2010.01.027>.
- Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2004;23:322-30, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.20041>.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-13, <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
- Sutherland DE, Linder B, Guzman AM, Hong M, Frazier HA 2nd, Engel JD, et al. Posterior rhabdosphincter reconstruction during robotic assisted radical prostatectomy: Results from a phase II randomized clinical trial. *J Urol*. 2011;185:1262-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.11.085>.
- Regis L, Salazar A, Planas J, Celma A, Cuadras M, Roche S, et al. The position of urethrovesical anastomosis after robotic radical prostatectomy assessed by MRI predicts early functional recovery: A cohort analyses from a randomized clinical trial [published online ahead of print]. *Eur J Radiol*. 2021;137:109589, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109589>.
- Liss Ma, Osann K, Canvasser N, Chu W, Chang A, Gan J, et al. Continence definition after radical prostatectomy using urinary quality of life: evaluation of patient reported validated questionnaires. *J Urol*. 2010;183:1464-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.009>.
- Tienza A, Graham PL, Robles JE, Diez-Caballero F, Rosell D, Pascual JI, et al. Daily pad usage versus the International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form for continence

+Model

ARTICLE IN PRESS

A. Salazar, L. Regis, J. Planas et al.

- assessment following radical prostatectomy. *Int Neurourol J*. 2020;24:156–62, <http://dx.doi.org/10.5213/inj.1938116.058>.
24. Dylewski DA, Jamison MG, Borawski KM, Sherman ND, Amundsen CL, Webster GD. A statistical comparison of pad numbers versus pad weights in the quantification of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2007;26:3–7, <http://dx.doi.org/10.1002/nau.20352>.
25. Ficarra V, Sooriakumaran P, Novara G, Schatloff O, Briganti A, Van der Poel H, et al. Systematic review of methods for reporting combined outcomes after radical prostatectomy and proposal of a novel system: the survival, continence, and potency (SCP) classification. *Eur Urol*. 2012;61:541–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.11.042>.
26. Lavigueur-Blouin H, Noriega AC, Valdivieso R, Hueber PA, Bienz M, Alhathal N, et al. Predictors of early continence following robot-assisted radical prostatectomy. *J Can Urol Assoc*. 2015;9:E93–7, <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.2086>.
27. Wei Y, Wu Y, Lin M, Chen SH, Lin YZ, Li XD, et al. Impact of obesity on long-term urinary incontinence after radical prostatectomy: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8279523, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/8279523>.
28. Sacco E, Prayer-Galetti T, Pinto F, Fracalanza S, Betto G, Pagano F, et al. Urinary incontinence after radical prostatectomy: incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long-term follow-up. *BJU Int*. 2006;97:1234–41, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06185.x>.

8.4. Publicación 4

The position of urethrovesical anastomosis after robotic radical prostatectomy assessed by MRI predicts early functional recovery: A cohort analyses from a randomized clinical trial.



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

European Journal of Radiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejrad



The position of urethrovesical anastomosis after robotic radical prostatectomy assessed by MRI predicts early functional recovery: A cohort analyses from a randomized clinical trial

Lucas Regis^{a,b,*}, Aina Salazar^{a,b}, Jacques Planas^{a,b}, Ana Celma^{a,b}, Merce Cuadras^{a,b}, Sarai Roche^c, Richard Mast^c, Juan Morote^{a,b}, Enrique Trilla^{a,b}

^a Department of Urology, Vall d'Hebron University Hospital, Pg Vall d'Hebron 119, 08035, Barcelona, Spain

^b Universitat Autònoma de Barcelona, UAB, Campus de la UAB, Plaça Cívica, 08193, Bellaterra, Barcelona, Spain

^c Department of Radiology, Vall d'Hebron University Hospital, Pg Vall d'Hebron 119, 08035, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Early continence
Magnetic resonance
Posterior rhabdosphincter reconstruction
Radical prostatectomy
Urinary incontinence

ABSTRACT

Purpose: Functional and anatomical changes associated with prostate removal coincide with alterations in pelvic structures. Posterior rhabdosphincter reconstruction was designed to improve urinary continence after radical prostatectomy. The aim of this study was to determine magnetic resonance anatomic predictors of urinary recovery after radical prostatectomy, and to assess their relation to the type of reconstruction.

Material and Methods: Forty patients were randomly selected from a trial (NCT03302169). Two independent radiologists determined the situation of the anastomosis in the pelvis according to MRI performed a month after the radical prostatectomy: vertical situation assessed as the distance to the line coccyx-inferior pubic margin (ACPv) and anteroposterior situation as the distance from the pubis (Distance A), and from the coccyx (Distance B).

Results: The Pearson correlation of ACPv, Distance A, and B between readers were 0.975, 0.940, and 0.711, $p < 0.001$. Patients with the reconstruction presented more cephalic situation of the anastomosis (higher ACPv) than patients with standard reconstruction technique. A multivariate analysis was performed including age, BMI, prostate volume, PRRS, and the MRI parameters. ACPv and Distance B were the only two independent predictors of no need for any urinary protection at 6 months after the surgery.

Conclusions: This is the first study that suggests positional differences according to the type of reconstruction after radical prostatectomy related to early urinary recovery. Magnetic resonance measurements to determine anastomosis positioning are reliable and have a strong correlation between readers. Anatomic MRI features are independent predictors of urinary recovery after robotic radical prostatectomy.

1. Introduction

Urinary incontinence is one of the most distressful complications of radical prostatectomy (RP) and it can significantly compromise patients' quality of life. According to the European Association of Urology 2020 guidelines on prostate cancer, mean continence rates range from 89 to

100 % a year after the surgery [1]. Although the physiology of the mechanisms related to urinary continence following RP is still not completely understood, it is known that both the functional and anatomical changes associated with prostate removal coincide with alterations in the urinary sphincter complex and pelvic floor musculature [2].

Abbreviations: RP, radical prostatectomy; MRI, magnetic resonance imaging; PRRS, posterior rhabdosphincter reconstruction; ACPv, distance from the anastomosis to the line that goes from the coccyx to the inferior pubic margin; Dist A, distance A, from the pubis to the anastomosis based on the line that goes from the coccyx to pubis through the anastomosis; Dist B, distance B, from the anastomosis to the coccyx based on the line that goes from the coccyx to pubis through the anastomosis; LEV, levator muscle thickness; EPIC-26, The Expanded Prostate Cancer Index Composite questionnaire; PV, prostate volume; BMI, body mass index.

* Corresponding author at: Department of Urology, Vall d'Hebron Hospital, Pg Vall d'Hebron 119, 08035, Barcelona, Spain.

E-mail addresses: lregis@vhebron.net (L. Regis), aina.salazar@gmail.com (A. Salazar), jplanas@vhebron.net (J. Planas), acelma@vhebron.net (A. Celma), mcuadras@vhebron.net (M. Cuadras), sarai.roche@idi.gencat.cat (S. Roche), richard.mast.idi@gencat.cat (R. Mast), jmorote@vhebron.net (J. Morote), etrilla@vhebron.net (E. Trilla).

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109589>

Received 14 December 2020; Received in revised form 5 February 2021; Accepted 7 February 2021

Available online 12 February 2021

0720-048X/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

Preexisting unmodifiable factors such as age, prostate volume, bladder dysfunction, and other morbidities can influence the achievement and timing of urinary continence recovery after RP [2–5]. Moreover, the assessment of preoperative variables based on anatomic benchmarks of magnetic resonance imaging (MRI) has been shown useful to predict early urinary continence according to different studies [6–8].

In recent years, several technical modifications aimed to improve postoperative early continence after RP, including bladder neck preservation, intussusceptions of the bladder neck, the approximation of anterior supporting structures with sparing or reconstruction of the puboprostatic ligaments, posterior reconstruction of the rhabdosphincter (PRRS), and variations of suspension sutures [9]. Since the original description by Rocco et al. [10], the PRRS technique has spread worldwide and nowadays it is the technique with more consistent results published in randomized clinical trials [11–14].

As anatomical changes related to RP are associated with alterations in the urinary continence mechanism. Our study aimed to identify anatomical features of the urethrovesical anastomosis using MRI after RP to predict urinary continence recovery. The second end-point was to verify the association between MRI parameters and reconstruction technique.

2. Material and methods

2.1. Design, setting, and participants

The present study is a single academic institution, prospective and double-blinded study carried out at tertiary referral hospital, after obtaining approval from our Institutional Ethics Committee (PRAG330/2016). Forty patients were randomly selected from a randomized clinical trial (ClinicalTrials.gov NCT03302169) designed to compare early continence rates in patients undergoing standard running vesicourethral anastomosis with or without PRRS. Patients were blinded to group allocation as well as the faculty who contributed to the patients' follow-up. The surgeon was notified of computer randomization (random.org) after prostate excision. Hundred fifty-eight patients with localized prostate cancer confirmed by transrectal biopsy were enrolled in the trial. From this cohort, a total of 40 patients randomly selected underwent MRI 1 month after RP due to study protocol.

2.2. Surgical technique

Robot-assisted radical prostatectomy was performed by one experienced surgeon using a four-arm Da Vinci robot Xi. Surgical technique differed only at the PRRS. Neurovascular bundle preservation was carried out according to the proposal of Tewari et al. [15] and extended pelvic lymph node dissection was performed when the lymph node involvement risk was higher than 5% in the Memorial Sloan Katherine Cancer Center nomogram [16]. Pubo-prostatic ligaments were always cut, deep Santorini vein complex ligated and anterior periurethral tissue pexied to the retropubic periosteum. After RP, anastomosis using a continuous 2/0 Quill® running suture was performed in the control group (non-PRRS), while posterior reconstruction was performed before the urethrovesical anastomosis using a 2/0 Quill® suture in the PRRS group. Afterward, the urethrovesical anastomosis was performed using 2/0 Quill® running suture. All patients were instructed to undergo proper pelvic floor rehabilitation daily by themselves. The catheter was removed between 6 and 8 days after surgery.

2.3. MRI measurements

All patients underwent a multiparametric prostatic MRI using a pelvic phased-array coil in Siemens Magnetom Trio (3 T) and Avanto (1.5 T) platform according to the European Society of Urogenital Radiology recommendations [17]. High-resolution turbo spin echo

T2-weighted images consisted of 3 mm slice thickness and small field of view imaging (180 mm).

Two independent radiologists with 15 years of experience in genitourinary imaging assessed predetermined anatomical MRI benchmarks to identify the situation of the anastomosis in the pelvis and describe anatomical characteristics possibly related to the outcome.

In sagittal T2-weighted fast spin-echo images, the vertical situation of the urethrovesical anastomosis was defined as the distance from the anastomosis to the line that goes from the coccyx to the inferior pubic margin (ACPv). The anteroposterior situation was defined based on the proximity of the anastomosis to fixed surround structures: distance A was defined as the distance from the pubis to the anastomosis based on the line that goes from the coccyx to pubis through the anastomosis. Distance B was defined as the distance from the anastomosis to the coccyx based on the line that goes from the coccyx to pubis through the anastomosis. In coronal T2-weighted images, levator muscle thickness measurements were obtained at the height of the anastomosis (LEVm), Fig. 1. Furthermore, bladder and rectal distention were classified into three grades (1: empty/mild distention; 2: medium distention, 3: full distention) according to sagittal images. These parameters were evaluated to minimize the possible effect on the final positioning of the anastomosis due to variations in the surrounding organs. Patients were asked to void their bladder before the imaging test.

Data gatherers and MRI readers (1 and 2) were blinded to treatment allocation. Statistical analysis was performed using SPSS® (version 25).

2.4. Urinary continence assessment

Continence assessment was evaluated by pad-use and answers to validated questionnaires (EPIC-26 urinary domain). Urinary continence was defined as no need for any urinary protection 6 months after catheter removal.

3. Results

Thirty-seven patients were included in the final analysis as they completed the entire protocol and follow-up. The mean age of the sample was 66.1 years (51–77). There were no differences between participants in clinical and demographic variables. Furthermore, parameters historically related to urinary functional outcomes as body mass index (BMI) and prostate volume (PV) determined by MRI were similar between groups (Table 1). Charlson's comorbidity index was similar between PRRS and non-PRRS participants, $p=0.788$. No differences were found in the grade of neurovascular bundle preservation or pelvic lymph node dissection between groups, $p=0.684$, and $p=0.217$, respectively.

Twenty-three patients underwent PRRS, while 14 composed the control arm (non-PRRS). The continence rates at 6 months were similar: 65.2 % among patients from the PRRS group and 64.3 % in the non-PRRS group, $p=0.955$.

The correlation between radiologists in the measurement of MRI parameters was mainly strong, except in LEV measurement, which was moderate as showed in Table 2. Bladder and rectal distention, classified as qualitative variables, were statistically similar between readers and groups ($p < 0.001$).

We calculated the mean of MRI parameters between readers (Table 2). Globally, the urethrovesical anastomosis seems to be superior in the pelvis situation (higher ACPv) in patients with PRRS. Although it was not statistically significant: the mean of ACPv in the PRRS group was 5.89 mm and 2.18 mm among non-PRRS participants, $p=0.057$. All imaging parameters data according to the surgery group are summarized in Table 3. To define whether ACPv distribution was related to the PRRS technique, we recoded ACPv in four groups according to percentile (ptile) distribution: ACPv/1 (min to 25 ptile): -7.25 to 0 mm, ACPv/2 (ptile 25.1–50): 0.1–4.95 mm, ACPv/3 (ptile 50.1–75): 4.96–8.42 mm, and ACPv/4 (ptile 75 to max): 8.43–16.05 mm. The ACPv percentile

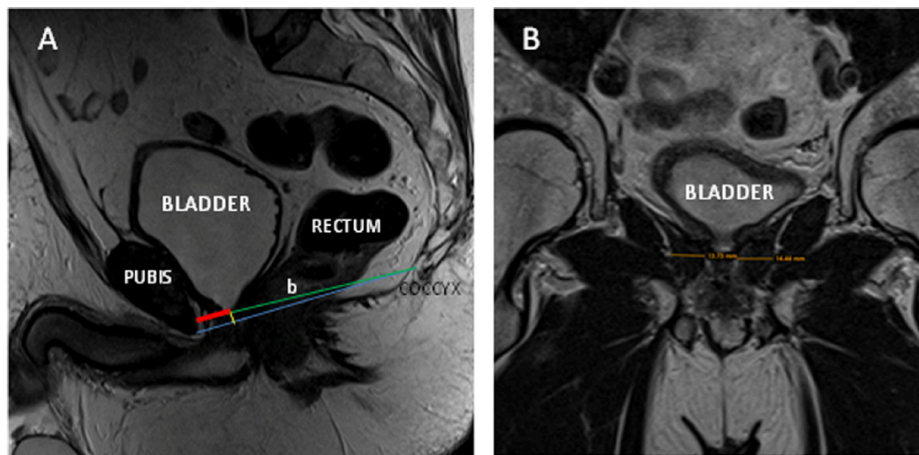


Fig. 1. Anatomical MRI benchmarks measurements definitions. A: ACPv (yellow line), Distance A (red line), Distance B (green line), distance from coccyx to inferior pubis edge (blue line). B: LEV measurement detail.

Table 1
Clinical and demographic characteristics of the cohort.

Variable	PRRS (23)	Non-PRRS (14)	p value
Age, years, mean (range)	64.57 (51–76)	68.57 (54–77)	0.056
BMI, kg/m ² , mean (range)	26.79 (21.2–37)	25.75 (22.2–29)	0.364
PSA level, ng/mL, mean (range)	7.13 (3.77–14.43)	6.51 (4.35–12.59)	0.950
Prostate volume, cc, mean (range)	47.26 (20–102)	45.14 (23–77)	0.962

PRRS: posterior rhabdosphincter reconstruction. BMI: body mass index.

Table 2
Imaging parameters assessed by radiologists, Pearson correlation and mean values between readers.

Variable	Reader 1	Reader 2	Pearson	p-value	MeanRIR2*
ACPv	4.89 (-8, 15.20)	4.09 (-6.50, 16.90)	0.975	0.0001	4.49
Dist A	19.28 (11.30, 29.70)	18.50 (11.70, 28.70)	0.940	0.0001	18.89
Dist B	64.20 (5.9, 80.20)	66.79 (55.50, 89.30)	0.711	0.0001	65.49
LEV	17.59 (10.70, 25.60)	17.28 (11.60, 26.00)	0.500	0.002	17.43

Mean (range).

ACPv: distance from the anastomosis to the line that goes from the coccyx to the inferior pubic margin.

Dist A: distance A, from the pubis to the anastomosis based on the line that goes from the coccyx to pubis through the anastomosis.

Dist B: distance B, from the anastomosis to the coccyx based on the line that goes from the coccyx to pubis through the anastomosis.

LEV: levator muscle thickness.

* MeanRIR2: the variable mean between Readers 1 and 2.

were statistically different between groups, $p = 0.028$ (Fig. 2). In the anteroposterior plane, Distance A and B were not statistically different between groups (Fig. 3).

A multivariate analysis was performed to determine which variables could predict urinary continence recovery at 6 months. We included age, BMI, prostate volume, PRRS, and the MRI parameters assessed after

Table 3
Magnetic resonance imaging parameters means: comparison between surgery technique groups.

variable	PRRS	Non-PRRS	p-value*
ACPv	5.89 (-7.25–16.05)	2.19 (-6.30–8.05)	0.057
Dist A	18.60 (11.50–28.60)	19.36 (15.45–28.35)	0.594
Dist B	66.02 (32.3–81.25)	64.62 (54.00–81.60)	0.316
LEV	17.39 (12.20–24.05)	17.49 (12.40–21.80)	0.719

Mean (range).

PRRS: posterior rhabdosphincter reconstruction.

ACPv: distance from the anastomosis to the line that goes from the coccyx to the inferior pubic margin.

Dist A: distance A, from the pubis to the anastomosis based on the line that goes from the coccyx to pubis through the anastomosis.

Dist B: distance B, from the anastomosis to the coccyx based on the line that goes from the coccyx to pubis through the anastomosis.

LEV: levator muscle thickness.

* p-value of comparison between groups by the same reader.

surgery. As shown in Table 4, two MRI parameters demonstrated statistical ability to predict the functional outcome. ACPv and Distance B were the only two independent predictors of no need for any urinary protection at 6 months after the robotic radical prostatectomy.

Baseline characteristics as age, BMI, and prostate volume were not related independently to the functional recovery. The posterior reconstruction was not related to the urinary continence 6 months after surgery.

4. Discussion

Anatomical changes after prostate surgery disturb sphincter viability, pelvic structures stability, and pelvic muscle integrity. These alterations have a direct impact on patients' clinical outcomes [18]. Different types of variations in the RP technique seem to change the support system related to the sphincter complex and, as a consequence, it configures more local stability. Nevertheless, there is a lack of knowledge and solid scientific evidence in verifying those changes.

This is the first study that assesses positional characteristics of the anastomosis according to the type of reconstruction after RP. As no standard technique is formally recommended, this is the first step to

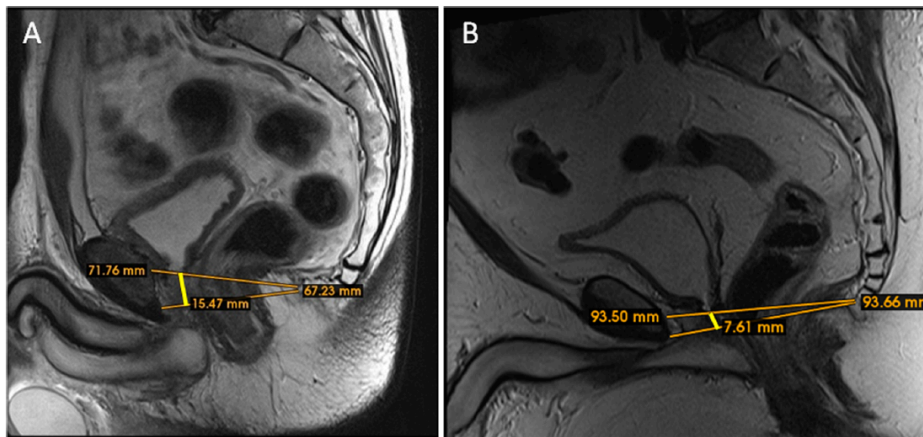


Fig. 2. Vertical situation of the anastomosis: ACPv (yellow line). A: Patient with posterior rhabdosphincter reconstruction (PRRS), B: non-PRRS patient.

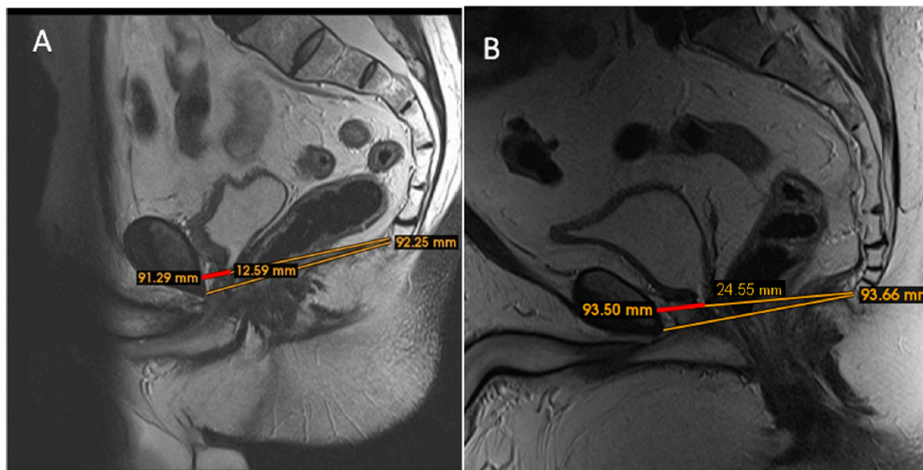


Fig. 3. Anteroposterior situation of the anastomosis: Distance A (red line). A: Patient with posterior rhabdosphincter reconstruction (PRRS), B: non-PRRS patient.

confirm anatomic differences that could lead to functional outcomes improvement and, finally, justify one procedure variation at the expense of others.

According to our data, the situation of the urethrovesical anastomosis seems to be higher in the pelvis in patients with posterior reconstruction technique. This parameter refers to the vertical situation of the anastomosis. Although it was not statistically significant as a continuous variable; regarding the proximity of the ACPv p-value to the significant threshold; one may suppose that a large sample cohort would confirm such difference. To ensure this association, we performed a univariate analysis using ACPv quartile distribution that confirmed the statistical association. Moreover, it was an independent predictor of functional recovery.

Distance B measurement evaluates the anteroposterior situation of the anastomosis. Different authors have published RP technique variations that aimed to interfere in the final anteroposterior situation of the

urethrovesical union [9]. Our study showed that Distance B was an independent predictor of continence, thus the positioning in this anteroposterior plane seems to be related to the functional outcome, in accordance with published data [9]. Nevertheless, Distance B was not related to the PRRS technique.

A metaanalysis published by Grasso et al. [14] highlighted that posterior reconstruction significantly improves early urinary continence assessing continence status a week (OR 1.9, CI95 % 1.25–2.9), thirty days (OR 1.77 IC95 % 1.43–2.20) and ninety days (OR 1.32 IC95 % 1.10–1.59) after catheter removal [14]. It is widely accepted that the benefit of this type of reconstruction is mainly proved in the early follow-up. This is the reason why we did not found PRRS as an independent predictor of urinary recovery at 6 months. Additional data about the role of the reconstruction technique can be assessed in ClinicalTrials.gov NCT03302169.

When analyzing urinary incontinence surgeries, it seems clear the

Table 4
Multivariate analysis of predictors of urinary continence 6 months after surgery.

variable	OR	95 %CI	p value
Age	0.892	(0.770–1.034)	0.130
BMI	0.826	(0.580–1.176)	0.289
PV	0.957	(0.914–1.003)	0.065
PRRS	1.325	(0.146–12.162)	0.798
ACPv	1.286	(1.052–1.573)	0.014
Dist A	0.945	(0.697–1.280)	0.713
Dist B	0.841	(0.721–0.980)	0.026
LEV	1.325	(0.672–1.535)	0.940

BMI: body mass index.

PV: prostate volume.

PRRS: posterior rhabdosphincter reconstruction.

ACPv: distance from the anastomosis to the line that goes from the coccyx to the inferior pubic margin.

Dist A: distance A, from the pubis to the anastomosis based on the line that goes from the coccyx to pubis through the anastomosis.

Dist B: distance B, from the anastomosis to the coccyx based on the line that goes from the coccyx to pubis through the anastomosis.

LEV: levator muscle thickness.

principle of change the urethrovesical anastomosis position to reach better urinary continence control. Different male slings are available in Europe for surgical treatment of stress urinary incontinence [19]. The AdVance is a transobturator mesh sling that theoretically works by elevating and repositioning the proximal urethra cephalad within the pelvis and increasing functional membranous urethral length by elevating the posterior aspect of the bulbar urethra [20]. Some types of sling have transobturator arms that elevate and reposition the proximal urethra, whereas the fixation of the pre-pubic arms allows for a long segment of urethral compression against the urogenital diaphragm [21, 22]. Therefore, it seems reasonable to hypothesize that by changing the final situation of the urethrovesical anastomosis during the RP better continence rates could be achieved.

Our study suggests that the final position of the anastomosis is related to the type of reconstruction and it could contribute to different outcome evolution. The precise mechanism by which the reconstruction promotes earlier recovery from postoperative incontinence remains unclear, although the positioning of the anastomosis could have a relevant role in this etiology. With the widespread use of MRI in urology, it seems crucial to take advantage of the additional applications of this imaging tool. Furthermore, the imaging parameters showed to be reliable and practical as a strong correlation between different readers were found. Indeed, the assessment of MRI parameters that discriminate which patients may recover earlier, and which may not, allow physicians to design personalized rehabilitation protocols for those with less probability of early recovery.

Some data highlight that the number of pads reported by patients is poorly correlated with the volume of incontinence [23]. Moreover, there is a wide difference among the population in the decision to change an urinary protection based on social and personal determinants. To ensure that our results were associated with imaging measurements and nor a consequence of poorly assessment of urinary continence, we used a strict definition of continence outcome. Different published researches on MRI and urinary recovery after RP have adopted a wide variety of continence definitions. In this field, Mungovan et al. [24] in a metaanalysis emphasized the variability of the continence definitions among 13 studies: 8 considered pad-free or the use of a security liner, 2 defined continence as 0–1 pad a day, and one used grams of pad-test. None of them defined urinary continence as no need for any protection as the present study [24]. Although it is a restrict definition, probably it is the closest to the definition of a normal life not having any distressful complication after the surgery.

Among important study limitations, there is a small sample size. After this first attempt to correlate MRI measurements, type of reconstruction, and functional outcome, a more extensive study should be

proposed. Urodynamic study to assess established parameters after surgery would result in more precise information of stress urinary continence and it would improve conclusions. The urethrovesical anastomosis probably is not static and its situation can change during the late recovery time. Furthermore, there is some evidence to suggest that continence improvement may occur up to 2 years after radical prostatectomy [25].

5. Conclusions

This is the first study that suggests positional differences according to the type of reconstruction after RP related to early urinary outcome. Magnetic resonance measurements to determine anastomosis positioning are reliable and have a strong correlation between readers. Anatomic MRI features are independent predictors of urinary recovery after robotic radical prostatectomy.

Project support/funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Funding

No funding was received for this work.

Intellectual property

We confirm that we have given due consideration to the protection of intellectual property associated with this work and that there are no impediments to publication, including the timing of publication, with respect to intellectual property. In so doing we confirm that we have followed the regulations of our institutions concerning intellectual property.

Research ethics

We further confirm that any aspect of the work covered in this manuscript that has involved human patients has been conducted with the ethical approval of all relevant bodies and that such approvals are acknowledged within the manuscript.

IRB approval was obtained (required for studies and series of 3 or more cases)

Written consent to publish potentially identifying information, such as details or the case and photographs, was obtained from the patient(s) or their legal guardian(s).

Authorship

All listed authors meet the ICMJE criteria.

We attest that all authors contributed significantly to the creation of this manuscript, each having fulfilled criteria as established by the ICMJE.

We believe these individuals should be listed as authors because:

We confirm that the manuscript has been read and approved by all named authors.

We confirm that the order of authors listed in the manuscript has been approved by all named authors.

Contact with the editorial office

This author submitted this manuscript using his/her account in EVISE.

We understand that this Corresponding Author is the sole contact for the Editorial process (including EVISE and direct communications with the office). He/she is responsible for communicating with the other

authors about progress, submissions of revisions and final approval of proofs.

We confirm that the email address shown below is accessible by the Corresponding Author, is the address to which Corresponding Author's EVISE account is linked, and has been configured to accept email from the editorial office of American Journal of Ophthalmology Case Reports:

CRedit authorship contribution statement

Lucas Regis: Conceptualization, Methodology, Investigation, Writing - original draft. **Aina Salazar:** Investigation, Resources, Data curation. **Jacques Planas:** Investigation, Writing - review & editing, Supervision. **Ana Celma:** Methodology, Investigation, Data curation. **Merce Cuadras:** Writing - original draft, Data curation, Formal analysis. **Sarai Roche:** Conceptualization, Methodology, Validation, Visualization. **Richard Mast:** Conceptualization, Methodology, Validation, Visualization. **Juan Morote:** Project administration, Formal analysis, Writing - review & editing. **Enrique Trilla:** Supervision, Writing - review & editing.

Declaration of Competing Interest

The authors report no declarations of interest.

Acknowledgements

None.

References

- [1] N. Mottet, J. Bellmunt, M. Bolla, et al., EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent, *Eur. Urol.* 71 (618) (2017).
- [2] G. Novara, V. Ficarra, C. D'elia, et al., Evaluating urinary continence and preoperative predictors of urinary continence after robot assisted laparoscopic radical prostatectomy, *J. Urol.* 184 (1028) (2010).
- [3] S. Shikanov, V. Desai, A. Razmaria, et al., Robotic radical prostatectomy for elderly patients: probability of achieving continence and potency 1 year after surgery, *J. Urol.* 183 (1803) (2010).
- [4] B.A. Link, R. Nelson, D.Y. Josephson, et al., The impact of prostate gland weight in robot assisted laparoscopic radical prostatectomy, *J. Urol.* 180 (928) (2008).
- [5] T.A. Skolarus, R.C. Hedgepeth, Y. Zhang, et al., Does robotic technology mitigate the challenges of large prostate size, *Urology* 76 (1117) (2010).
- [6] L. Regis, A. Salazar, M. Cuadras, et al., Preoperative magnetic resonance imaging in predicting early continence recovery after robotic radical prostatectomy, *Actas Urol. Esp.* 43 (137) (2019).
- [7] P.J. Mendoza, J.M. Stern, A.Y. Li, et al., Pelvic anatomy on preoperative magnetic resonance imaging can predict early continence after robot-assisted radical prostatectomy, *J. Endourol.* 25 (51) (2011).
- [8] C. von Bodman, K. Matsushita, C. Savage, et al., Recovery of urinary function after radical prostatectomy: predictors of urinary function on preoperative prostate magnetic resonance imaging, *J. Urol.* 187 (945) (2012).
- [9] A. Salazar, L. Regis, J. Planas, et al., Early continence after radical prostatectomy: a systematic review, *Actas Urol. Esp.* 43 (526) (2019).
- [10] F. Rocco, F. Gadda, P. Acquati, et al., Personal research: reconstruction of the urethral striated sphincter, *Arch. Ital. Urol. Androl.* 73 (127) (2001).
- [11] M. Menon, F. Muhletaler, M. Campos, et al., Assessment of early continence after reconstruction of the periprostatic tissues in patients undergoing computer assisted (robotic) prostatectomy: results of a 2 group parallel randomized controlled trial, *J. Urol.* 180 (1018) (2008).
- [12] D.E. Sutherland, B. Linder, A.M. Guzman, et al., Posterior rhabdosphincter reconstruction during robotic assisted radical prostatectomy: results from a phase II randomized clinical trial, *J. Urol.* 185 (1262) (2011).
- [13] X. Hurtes, M. Rouprêt, C. Vaessen, et al., Anterior suspension combined with posterior reconstruction during robot-assisted laparoscopic prostatectomy improves early return of urinary continence: a prospective randomized multicentre trial, *BJU Int.* 110 (875) (2012).
- [14] A.A. Grasso, F.A. Mistretta, M. Sandri, et al., Posterior musculofascial reconstruction after radical prostatectomy: an updated systematic review and a meta-analysis, *BJU Int.* 118 (20) (2016).
- [15] A.K. Tewari, A. Ali, S. Metgud, et al., Functional outcomes following robotic prostatectomy using athermal, traction free risk-stratified grades of nerve sparing, *World J. Urol.* 31 (471) (2013).
- [16] I. Cagiannos, P. Karakiewicz, J.A. Eastham, et al., A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, *J. Urol.* 170 (1798) (2003).
- [17] J.O. Barentsz, J. Richenberg, R. Clements, et al., ESUR prostate MR guidelines 2012, *Eur. Radiol.* 22 (746) (2012).
- [18] F. Porpiglia, R. Bertolo, M. Manfredi, et al., Total anatomical reconstruction during robot-assisted radical prostatectomy: implications on early recovery of urinary continence, *Eur. Urol.* 69 (485) (2016).
- [19] M.G. Lucas, R.J. Bosch, F.C. Burkhard, et al., EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence, *Eur. Urol.* 62 (1118) (2012).
- [20] P. Rehder, C. Gozzi, Transobturator sling suspension for male urinary incontinence including post-radical prostatectomy, *Eur. Urol.* 52 (2007) 860-866.
- [21] C.V. Comiter, V. Nitti, C. Elliot, et al., A new quadratic sling for male stress incontinence: retrograde leak point pressure as a measure of urethral resistance, *J. Urol.* 187 (563) (2012).
- [22] S. Gupta, A.C. Peterson, Stress urinary incontinence in the prostate cancer survivor, *Curr. Opin. Urol.* 24 (395) (2014).
- [23] D.A. Dylewski, M.G. Jamison, K.M. Borawski, et al., A statistical comparison of pad numbers versus pad weights in the quantification of urinary incontinence, *Neurourol. Urodyn.* 26 (3) (2007).
- [24] S.F. Mungovan, J.S. Sandhu, O. Akin, N.A. Smart, P.L. Graham, M.I. Patel, Preoperative membranous urethral length measurement and continence recovery following radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis, *Eur. Urol.* 71 (3) (2017) 368-378.
- [25] H. Lepor, L. Kaci, The impact of open radical retropubic prostatectomy on continence and lower urinary tract symptoms: a prospective assessment using validated self-administered outcome instruments, *J. Urol.* 171 (1216) (2004).

9. DISCUSIÓN

A partir de los años 80, la PR abierta por vía retropúbica se estableció como técnica quirúrgica de elección en pacientes con CaP clínicamente localizado. Posteriormente se desarrolló la tecnología laparoscópica y más recientemente la robótica [84,117]. La introducción de la tecnología robótica ha revolucionado el desarrollo de la técnica quirúrgica durante las dos últimas décadas gracias a las ventajas que aporta, como la visión tridimensional o la mayor amplitud en el rango de movimientos de los brazos, que permiten mayor precisión quirúrgica [118]. A pesar de ello, los resultados funcionales de la PR siguen siendo un reto para los equipos quirúrgicos [84,117]. La incontinencia urinaria es el efecto adverso de la cirugía con mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes y las tasas de recuperación de la continencia oscilan entre el 89 y el 100% a los 12 meses de la cirugía [18]. A pesar de ello, la prevalencia de la incontinencia urinaria postoperatoria está influenciada por las características de los pacientes, la experiencia de los cirujanos, la técnica quirúrgica utilizada y los métodos para medir y cuantificar la continencia urinaria [119].

Para definir el manejo óptimo de los pacientes sometidos a tratamientos quirúrgicos es importante disponer de la mejor evidencia posible. La descripción de una innovación o variación quirúrgica implica aplicar un proceso que incluye la definición de la idea, su desarrollo y su evaluación a corto y largo plazo, tal como se propone en el marco de trabajo IDEAL [120]. A diferencia de otros procesos o tratamientos, la realización de estudios sobre los procedimientos quirúrgicos es compleja, ya que existe una amplia variabilidad de factores que incluyen el proceso pre, intra y postoperatorio y dificultan su interpretación. Este hecho comporta que algunas recomendaciones se basen en una evidencia científica

baja [121]. En nuestro proyecto se basa en el estadio 4 de la clasificación IDEAL [120]. Realizamos el ensayo clínico NTC-03302169, que es un estudio aleatorizado y a doble ciego en el que la única diferencia entre los dos grupos de estudio es la RPR. Se informaba al cirujano si debía realizarse o no la RPR después de la exéresis prostática y el seguimiento se realizó por un facultativo ajeno al procedimiento, por lo que se desconocía la aleatorización. Estas características permiten que el estudio aporte una elevada evidencia científica y presente riesgo de sesgos bajo (nivel de evidencia 1b).

El mecanismo fisiopatológico a partir del cual aparece incontinencia urinaria después de la PR no está del todo claro, pero los cambios anatómicos y funcionales que aparecen después de la extirpación prostática afectan a las estructuras pélvicas implicadas en la continencia urinaria [118,122]. La continencia urinaria en el varón depende de la combinación entre la acción del detrusor vesical, el esfínter uretral interno, el rabdoesfínter y el complejo uretral de soporte. Durante la PR, además de extirpar la glándula prostática, se extirpan y lesionan algunos elementos clave del mecanismo de continencia: se reduce la longitud uretral, se puede lesionar el esfínter uretral externo o su aportación neurovascular y se seccionan estructuras de soporte como los ligamentos puboprostáticos y la placa musculofascial posterior de la próstata. Asimismo, pueden aparecer alteraciones en la contracción del detrusor, como hipoactividad o contracciones involuntarias del detrusor [123,124]. El hallazgo urodinámico más frecuente después de la PR es la insuficiencia esfinteriana intrínseca, por lo que, generalmente, se considera que la insuficiencia esfinteriana secundaria a la lesión del rabdoesfínter es el principal mecanismo implicado en la aparición de

incontinencia urinaria después de la PR. A pesar de ello, el hecho de que exista una recuperación progresiva de la continencia urinaria después de la cirugía, sugiere que también hay implicación de los tejidos de soporte, la inervación o el músculo liso [124,125].

Las tasas de continencia urinaria a largo plazo, pasados 12 meses desde la cirugía, oscilan entre el 89 y 100%, pero las tasas de continencia tempranas son bajas y mejorarlas es un reto actual [126]. A lo largo del desarrollo y evolución de la técnica de la PR se han descrito múltiples variaciones quirúrgicas cuyo objetivo es mejorar la recuperación precoz de la continencia urinaria y, en general, se basan en restablecer las estructuras anatómicas y funcionales en la pelvis [126]. Tal y como se describe en la revisión sistemática de la literatura que hemos realizado, las variaciones pueden clasificarse de diversas formas y una de ellas es clasificarlas en técnicas que preservan la continencia urinaria, técnicas de reconstrucción del mecanismo de continencia y técnicas de refuerzo del mismo. Entre las modificaciones quirúrgicas podemos destacar la preservación del cuello vesical, la preservación de las bandeletas neurovasculares, la preservación de los ligamentos puboprostáticos y la reconstrucción posterior del rabdoesfínter. Existe evidencia acerca del beneficio de estas modificaciones quirúrgicas utilizadas individualmente pero probablemente el mejor resultado se consiga a través de su combinación [126].

En 1998, Burnett y Mostwin describieron la anatomía del rabdoesfínter en estudios con cadáveres y confirmaron que su aspecto posterior presenta estructuras fibrosas que se extienden caudalmente desde la fascia de

Denonvilliers hasta el tendón central del periné [127]. El plano posterior de la glándula prostática se puede reconstruir fácilmente para aportar estabilidad a la anastomosis uretro-vesical. Esta base anatómica que justificó nuestra hipótesis se basándose en que la RPR reconstruye el rafe medio posterior, el rabdoesfínter y la fascia de Denonvilliers, que a su vez actúan como elemento de soporte durante la contracción del rabdoesfínter [128]. Otro de los objetivos de la RPR es evitar el prolapso del complejo esfinteriano uretral y también parece que la RPR favorece la coaptación de la mucosa uretral a nivel de la anastomosis [119].

A pesar de que la RPR es la variación técnica de la PR sobre la que disponemos más evidencia, existen pocos ensayos clínicos aleatorizados que la evalúen. En el metaanálisis publicado por Grasso et al. [60] se incluyeron 21 estudios de los cuales únicamente tres eran ensayos clínicos aleatorizados. En el trabajo realizado por Sutherland et al. [129], se incluyeron 94 pacientes con el objetivo de encontrar una diferencia en la recuperación de la continencia urinaria entre los grupos aleatorizados del 25%, y se realizaron evaluaciones a los 3 días, 6 semanas y 3 meses después de retirar la sonda vesical. La medida de continencia urinaria fue la no de utilización de absorbentes y la utilización de 0-1 absorbentes. La tasa de continencia urinaria a los 3 meses fue del 45% en el grupo RPR y del 56% en el grupo control cuando se utilizó la definición más estricta de continencia. Al utilizar la definición de 0-1 absorbentes las tasas de continencia urinaria fueron del 63% y 81% respectivamente, sin que ninguno de los resultados fuera estadísticamente significativo. En el estudio de Menon et al. [130] se realizó una combinación entre la RPR y la reconstrucción anterior, que consiste en la sutura de los ligamentos puboprostáticos al cuello vesical anterior. En él se incluyeron

116 pacientes y la continencia urinaria se evaluó a las 24 horas, 48 horas, 7 días y 30 días después de la retirada de la sonda vesical mediante la realización de “*pad tests*” de 24 horas. Al utilizar la definición de 0-1 absorbentes al día (< 30g de orina en 24 horas), las tasas de continencia en el grupo con reconstrucción fueron del 34%, 46%, 54% y 81% a las 24h, 48h, 7 días y 30 días y en el grupo control, 26%, 49%, 51% y 81% respectivamente, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas. Al utilizar una definición estricta de continencia, como la ausencia de utilización de absorbentes (0g de orina en 24 horas) tampoco obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, y las tasas de continencia en el grupo con reconstrucción fueron del 15% a las 24h, 14% a las 48h, 20% a los 7 días y 42% a los 30 días y en el grupo control del 7%, 14%, 16% y 47% respectivamente. En el estudio de Hurtes et al. [131] se analizó la combinación entre la RPR y la suspensión anterior, que consiste en intentar restituir las sujeciones anteriores de los ligamentos puboprostáticos mediante un punto entre el tejido periuretral anterior y el periostio del pubis, tal como describieron Patel et al [84]. Se incluyeron 72 pacientes y la continencia urinaria se evaluó a los 15 días, 30 días, 3 meses y 6 meses después de la cirugía mediante cuestionarios específicos que interrogaban sobre la utilización de absorbentes. Las tasas de continencia en el grupo con reconstrucción fueron significativamente superiores a los 30 días y a los 3 meses, tanto al utilizar las definiciones estrictas de continencia como al utilizar la definición de 0-1 absorbentes. Según la definición estricta de continencia, en el grupo con reconstrucción las tasas de continencia fueron del 4% a los 15 días, 7% a los 30 días, 15% a los 3 meses y 58% a los 6 meses y en el grupo control del 6%, 26%, 45% y 65% respectivamente.

Nuestro estudio fue diseñado para encontrar una diferencia en la recuperación de la continencia urinaria del 20% entre los dos grupos estudiados y la técnica analizada fue únicamente la RPR. Las definiciones empleadas para evaluar la continencia fueron la utilización de 0-1 absorbentes y la ausencia de ausencia de utilización de absorbentes y se analizaron a los 7, 15, 30, 90, 180 y 360 días. Nuestros resultados muestran una mejoría estadísticamente significativa en las tasas de continencia urinaria en el grupo sometido a RPR a los 30 y 90 días únicamente al utilizar la definición más estricta de continencia. En el grupo control las tasas de continencia fueron del 18% a los 30 días y 43% a los 90 días y en el grupo en el que se realizó la RPR fueron del 34% y 59% respectivamente.

Según la Sociedad Internacional de Continencia, la incontinencia urinaria se define como la presencia de escapes de orina involuntarios [93]. A pesar de ello, el principal problema a la hora de definir y estudiar la incontinencia postoperatoria es la falta de una definición estandarizada de incontinencia y de métodos para su evaluación y cuantificación [60,96,132]. Este hecho favorece que exista gran heterogeneidad entre los estudios que la evalúan y, por ello, la dificultad en comparar los resultados [60,132].

Los métodos más utilizados para evaluar la incontinencia postoperatoria son la evaluación del peso de los protectores "*Pad test*", los cuestionarios específicos de continencia y la cantidad de absorbentes utilizados durante 24 horas [96,115]. Los cuestionarios son herramientas autocompletadas por los pacientes que han demostrado validez, fiabilidad y sensibilidad y su principal ventaja es que permiten la estandarización en la evaluación y reflejan su repercusión en la calidad de vida

de los pacientes [96,115]. Tienza et al. [96] analizaron la relación y el grado de concordancia entre la utilización diaria de absorbentes y las respuestas al cuestionario ICIQ-SF y observaron que la cantidad de absorbentes utilizados en 24 horas estaba relacionada con la puntuación en el cuestionario un año después de la PR, de forma que los pacientes que utilizaban más absorbentes presentaban mayores puntuaciones en el ICIQ-SF, mayores volúmenes de pérdidas urinarias y peores indicadores de calidad de vida. En cambio, en nuestro estudio no hemos objetivado diferencias en los resultados de los cuestionarios utilizados a los 30, 180 y 360 días después de la cirugía. Este hecho nos hace reflexionar si, al menos en nuestra población, los cuestionarios son la mejor herramienta para evaluar los resultados funcionales postoperatorios de la PR o quizá los pacientes requieren ayuda para completarlos.

La realización del “*pad test*” de 24 horas es probablemente la herramienta más precisa y objetiva para cuantificar la incontinencia urinaria. De hecho, está considerado el patrón de oro para la evaluación objetiva de la incontinencia urinaria [133]. A pesar de ser una prueba que mide el volumen de orina perdido durante 24 horas, puede estar influenciado por la variabilidad de la actividad realizada y la cantidad de líquidos ingeridos. Asimismo, requiere de una buena colaboración del paciente a la hora de realizarlo, hecho que representa su mayor inconveniente. Es por este motivo que, en la práctica clínica, uno de los métodos más utilizados para valorar la incontinencia urinaria es la cantidad de absorbentes utilizados en 24 horas [133]. Existen publicaciones con resultados dispares sobre la fiabilidad de esta forma de evaluar la incontinencia urinaria, ya que existe variabilidad entre los pacientes a la hora de recambiar los absorbentes y su propia

capacidad de absorción [98,133]. En nuestro estudio hemos utilizado la variable del número de absorbentes utilizados diariamente como medida de la incontinencia urinaria. Tal como se describe en la segunda y terceras publicaciones, únicamente se objetivó diferencia entre los grupos de pacientes sometidos o no a la RPR a los 30 y 90 días después de retirar la sonda vesical al utilizar la definición más estricta de continencia, definida por la no utilización de absorbentes. Liss et al. [95], estudiaron la relación entre el número de absorbentes utilizados y resultados en cuestionarios de calidad de vida y objetivaron que los pacientes que no utilizaban absorbentes presentaban mejor calidad de vida que aquellos que usaban 0-1 absorbentes o absorbentes de protección. La ausencia de utilización de absorbentes es la única definición que nos permitió objetivar el beneficio de la RPR.

Se han realizado algunos estudios sobre la utilidad de la resonancia magnética para predecir la continencia urinaria después de la PR. Entre los parámetros más estudiados está la longitud de la uretra membranosa y el ángulo que forma ésta con el ápex prostático [134]. En cambio, no existen publicaciones que evalúen radiológicamente las características pélvicas después de la cirugía. Nuestra cuarta publicación es el primer estudio que investiga la posición de la anastomosis uretro-vesical según si se realizó o no la RPR. En él se analizó una cohorte de 37 pacientes del ensayo clínico NTC-03302169, 23 de los cuales eran del grupo RPR y 14 del grupo control. Se realizó una resonancia magnética un mes después de la cirugía y se establecieron unos puntos de referencia para localizar la anastomosis uretro-vesical según su situación vertical y anteroposterior en la pelvis. Los resultados demostraron que, en los pacientes con RPR, la

anastomosis se sitúa en una posición más craneal en la pelvis que en los pacientes del brazo control.

El complejo esfinteriano uretral está rodeado de estructuras de soporte que le proporcionan estabilidad. Durante la contracción del rabdoesfínter existe un movimiento ascendente del complejo esfinteriano uretral y las estructuras posteriores de soporte contribuyen a comprimir la uretra en dirección anteroposterior. Sin embargo, después de la PR puede aparecer una hiperlaxitud en las estructuras posteriores de soporte [119,135]. En base a estos hallazgos y a la teoría de la hipermovilidad uretral como causa de la incontinencia urinaria de esfuerzo, se desarrollaron las mallas suburetrales. Una de ellas es la malla “AdVance”, que se posiciona en la parte proximal del bulbo uretral a través de ambas fosas obturadoras [135]. Su objetivo es compensar la hiperlaxitud del mecanismo posterior de soporte y realinear el complejo esfinteriano uretral [119,135]. El hallazgo radiológico del posicionamiento más craneal y anterior de la anastomosis en la pelvis en los pacientes con RPR, descrito en la cuarta publicación del proyecto, podría contribuir a explicar parte del mecanismo de actuación de la RPR y justificar las diferencias entre las tasas de continencia observadas.

Existen algunas limitaciones en nuestro proyecto. En primer lugar, se trata de un estudio con una cohorte pequeña, aunque se reclutó el número de casos estimado en su diseño. Se realizó el cálculo de la cohorte con el objetivo de detectar un beneficio en las tasas de continencia del 20% al realizar la RPR y probablemente este beneficio fue sobreestimado. Así pues, una cohorte mayor

quizás habría permitido demostrar diferencias en las tasas de continencia entre de los grupos con las otras definiciones de la continencia urinaria utilizadas y en otros tiempos de seguimiento.

Al analizar las características basales de la cohorte incluida en nuestro estudio, en el grupo en el que se realizó la RPR, el índice de masa corporal (IMC) fue mayor que en el brazo control. La obesidad parece estar relacionada con una peor evolución de la incontinencia urinaria postoperatoria, aunque los resultados publicados son contradictorios [136–138]. En un metaanálisis publicado en 2018, que incluyó cuatro estudios, se puso de manifiesto que la continencia urinaria al mes, 3 y 6 meses no se relacionó con el IMC, pero sí a los 12 y 24 meses [139]. Así pues, la diferencia del IMC entre los dos brazos de nuestro estudio podría tener cierta influencia en los resultados que observamos.

Generalmente, el período de tiempo más utilizado para medir la continencia es 12 meses, ya que una gran proporción de los pacientes la recuperan durante este tiempo [96]. A pesar de ello, puede existir recuperación de la continencia urinaria hasta 24 meses después de la cirugía [96,132]. El seguimiento en nuestro estudio finalizó a los 12 meses de la cirugía, por ello no pudimos constatar recuperaciones de la continencia después de los 12 meses de seguimiento.

Tal como hemos mencionado previamente, los cuestionarios específicos de continencia urinaria son herramientas validadas para su evaluación, pero el hecho de no haber encontrado diferencias en las tasas de continencia con los cuestionarios en nuestro estudio nos plantea si su utilización tiene sentido en

nuestra población. A pesar de tratarse de preguntas sencillas y directas, quizás se requiere de ayuda para su autocumplimiento o rellenarlos durante una entrevista con el facultativo o un sanitario especializado. La búsqueda de la mejor herramienta para evaluar la continencia urinaria en pacientes sometidos a PR en nuestra población puede ser motivo de estudios futuros. Uno de los objetivos al plantear el tratamiento quirúrgico del CaP es poder predecir los resultados funcionales a corto y largo plazo. Los hallazgos radiológicos a nivel de la anastomosis uretro-vesical descritos en nuestra cuarta publicación también son generadores de hipótesis para próximos proyectos.

La consecución de la continencia urinaria completa después de la PR probablemente requiere de la combinación de diferentes variaciones técnicas [126]. La realización de otros ensayos clínicos bien diseñados puede permitir definir cuál es la combinación que permita obtener los mejores resultados. Deseo concluir este capítulo de discusión poniendo de manifiesto que la recuperación de la continencia urinaria completa y precoz después de la PR sigue siendo un reto abierto incluso para la cirugía robótica y que los avances deben ser analizados a través de estudios con elevado nivel de evidencia científica.

10. CONCLUSIONES

1. Se han descrito diversas variaciones técnicas de reconstrucción después de la PR cuyo objetivo es mejorar la recuperación de la continencia urinaria. La RPR es una de las más analizadas; sin embargo, la mayoría de los estudios realizados son muy heterogéneos y tienen bajo nivel de evidencia científica. Respecto a los métodos para cuantificar la incontinencia urinaria, son variados y no se ha utilizado una definición uniforme de continencia urinaria en los estudios analizados. No obstante, en los dos metaanálisis realizados se sugiere que la RPR incrementa la recuperación precoz de la continencia urinaria después de la PR.
2. En el ensayo clínico NTC-03302169 realizado, el tiempo mediano hasta la recuperación de la continencia urinaria, evaluada como la no utilización de absorbentes, fue 64 días (IC 95%: 39-89) en el brazo de RPR y 106 días (IC 95%: 73–139) en el brazo control. Al mes de seguimiento se recuperó la continencia urinaria en el 33,8% y 18,1% de pacientes respectivamente, $p= 0,022$. A los 3 meses las tasas de recuperación de la continencia urinaria fueron del 58,8% y 43,1% respectivamente, $p= 0,038$.
3. A los 6 y 12 meses de seguimiento, existió una recuperación de la continencia urinaria en el 70% y 82,5% en los pacientes sometidos a RPR, frente al 66,75% y 80,6% respectivamente en los pacientes no sometidos a RPR, siendo esta diferencia no significativa.
4. La no utilización de absorbentes fue la única definición de continencia urinaria que reflejó el beneficio producido por la RPR después de la PR.

Globalmente, los cuestionarios EPIC-26 y ICIQ-SF no permitieron objetivar la mejoría secundaria a la RPR. En relación a la pregunta tres del cuestionario EPIC-26, solamente la no utilización de absorbentes permitió objetivar la mejoría de la recuperación de la continencia urinaria en pacientes sometidos a RPR.

5. Una posición más elevada y anterior de la unión uretro-vesical, objetivada a través de imágenes de resonancia magnética pélvica, se asoció a los pacientes en los que se realizó la RPR y en concreto se encontró una asociación significativa con la recuperación precoz de la continencia urinaria en pacientes sometidos a PRR.

11. BIBLIOGRAFÍA

-
- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [2] Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World Journal of Oncology* 2019;10:63–89. <https://doi.org/10.14740/wjon1191>.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>.
- [4] Bott S, Ng K, editors. Prostate Cancer. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021. <https://doi.org/10.36255/exonpublications.prostatecancer.2021>.
- [5] Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: Meta-analysis. *Journal of Endocrinological Investigation* 2013;36:132–9. <https://doi.org/10.1007/BF03346748>.
- [6] Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192–202. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908127>.
- [7] Wallerstedt A, Strom P, Gronberg H, Nordstrom T, Eklund M. Risk of Prostate Cancer in Men Treated With 5 α -Reductase Inhibitors-A Large Population-Based Prospective Study. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1216–21. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy036>.
- [8] Albertsen PC. Prostate cancer screening and treatment: where have we come from and where are we going? *BJU International* 2020;126:218–24. <https://doi.org/10.1111/bju.15153>.

- [9] Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239–46. <https://doi.org/10.1056/nejmoa031918>.
- [10] Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: A review of current evidence. *JAMA* 2014;311:1143–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2085>.
- [11] Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Jeffrey Metter E, Carter HB. PSA Doubling Time Versus PSA Velocity to Predict High-Risk Prostate Cancer: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Eur Urol* 2008;54:1073–80. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.06.076>.
- [12] Jue JS, Barboza MP, Prakash NS, Venkatramani V, Sinha VR, Pavan N, et al. Re-examining Prostate-specific Antigen (PSA) Density: Defining the Optimal PSA Range and Patients for Using PSA Density to Predict Prostate Cancer Using Extended Template Biopsy. *Urology* 2017;105:123–8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.04.015>.
- [13] Roobol MJ, Schröder FH, Hugosson J, Jones JS, Kattan MW, Klein EA, et al. Importance of prostate volume in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: results from the prostate biopsy collaborative group. *World J Urol* 2012;30:149–55. <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0804-y>.
- [14] Saoud R, Heidar NA, Cimadamore A, Paner GP. Incorporating Prognostic Biomarkers into Risk Assessment Models and TNM Staging for Prostate Cancer. *Cells* 2020;9:2116. <https://doi.org/10.3390/cells9092116>.

- [15] Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76:43–51.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.009>.
- [16] Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan J, et al. Extended Mortality Results for Prostate Cancer Screening in the PLCO Trial with Median 15 Years Follow-up. *Cancer* 2017;123:592–9.
<https://doi.org/10.1002/cncr.30474>.
- [17] Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer evidence report and systematic review for the us preventive services task force. *JAMA* 2018;319:1914–31. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3712>.
- [18] Mottet N, Cornford P, van den Bergh R, Briers E, de Santis M, Gillessen S, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines on Prostate Cancer. *EAU Guidelines* 2021.
- [19] Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2018;16:149–54.
<https://doi.org/10.1370/afm.2205>.
- [20] Monni F, Fontanella P, Grasso A, Wiklund P, Ou YC, Randazzo M, et al. Magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management: A systematic review. *Minerva Urol Nefrol* 2017;69:567–78.
<https://doi.org/10.23736/S0393-2249.17.02819-3>.

- [21] Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016;69:16–40. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.052>.
- [22] Padhani AR, Barentsz J, Villeirs G, Rosenkrantz AB, Margolis DJ, Turkbey B, et al. PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI-directed Biopsy Pathway. *Radiology* 2019;292:464–74. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182946>.
- [23] Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet* 2017;389:815–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1).
- [24] Sathianathen NJ, Konety BR, Crook J, Saad F, Lawrentschuk N. Landmarks in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2018;15:627–42. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0060-7>.
- [25] Hübner N, Shariat S, Remzi M. Prostate biopsy: guidelines and evidence. *Curr Opin Urol* 2018;28:354–9. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000510>.
- [26] Jiang CY, Shen PF, Wang C, Gui HJ, Ruan Y, Zeng H, et al. Comparison of diagnostic efficacy between transrectal and transperineal prostate biopsy: A propensity score-matched study. *Asian J Androl* 2019;21:612–7. https://doi.org/10.4103/aja.aja_16_19.
- [27] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018:1767–77. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801993>.

- [28] Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313:390–7. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17942>.
- [29] Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget* 2017;8:23322–36. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15056>.
- [30] Tu X, Liu Z, Chang T, Qiu S, Xu H, Bao Y, et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17:e860–70. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.05.006>.
- [31] Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:411–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70136-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70136-5).
- [32] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2016;40:244–52. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>.
- [33] Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. 2016.
- [34] Ghafoor S, Burger IA, Vargas AH. Multimodality imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 2019;60:1350–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.228320>.

- [35] Zelic R, Garmo H, Zugna D, Stattin P, Richiardi L, Akre O, et al. Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study. *Eur Urol* 2020;77:180–8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.027>.
- [36] Clinckaert A, Devos G, Roussel E, Joniau S. Risk stratification tools in prostate cancer, where do we stand? *Transl Androl Urol* 2021;10:12–8. <https://doi.org/10.21037/tau-20-1211>.
- [37] de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70:233–45. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.029>.
- [38] Soeterik TFW, van Melick HHE, Dijkman LM, Küsters-Vandeveldde H, Stomps S, Schoots IG, et al. Development and External Validation of a Novel Nomogram to Predict Side-specific Extraprostatic Extension in Patients with Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.08.008>.
- [39] Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Prediction tools/Prostate Cancer Nomograms: Pre-Radical Prostatectomy n.d.
- [40] Tosoian JJ, Chappidi M, Feng Z, Humphreys EB, Han M, Pavlovich CP, et al. Prediction of pathological stage based on clinical stage, serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score: Partin Tables in the contemporary era. *BJU Int* 2017;119:676–83. <https://doi.org/10.1111/bju.13573>.
- [41] Rayn KN, Bloom JB, Gold SA, Hale GR, Baiocco JA, Mehravivand S, et al. Added Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Clinical

- Nomograms for Predicting Adverse Pathology in Prostate Cancer. *J Urol* 2018;1041–7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.094>.
- [42] Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63:387–95. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.05.022>.
- [43] Pezaro C, Omlin A, Lorente D, Rodrigues DN, Ferraldeschi R, Bianchini D, et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:270–3. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.055>.
- [44] Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43:1503–13. <https://doi.org/10.1007/s00256-014-1903-9>.
- [45] Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020;395:1208–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7).
- [46] Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3379–85. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.5764>.
- [47] Filson CP, Marks LS, Litwin MS. Expectant management for men with early stage prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2015;65:264–82. <https://doi.org/10.3322/caac.21278>.

- [48] Busch J, Magheli A, Leva N, Ferrari M, Kramer J, Klopff C, et al. Higher rates of upgrading and upstaging in older patients undergoing radical prostatectomy and qualifying for active surveillance. *BJU Int* 2014;114:517–21. <https://doi.org/10.1111/bju.12466>.
- [49] Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1192>.
- [50] Lam TBL, MacLennan S, Willemsse PPM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol* 2019;76:790–813. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.020>.
- [51] Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2015;67:627–36. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.050>.
- [52] Dieffenbacher S, Nyarangi-Dix J, Giganti F, Bonekamp D, Kesch C, Müller-Wolf MB, et al. Standardized Magnetic Resonance Imaging Reporting Using the Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation Criteria and Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion with Transperineal Saturation Biopsy to Select Men on Active Surveillance. *Eur Urol Focus* 2021;7:102–10. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.03.001>.

- [53] Schoots IG, Nieboer D, Giganti F, Moore CM, Bangma CH, Roobol MJ. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2018;122:946–58. <https://doi.org/10.1111/bju.14358>.
- [54] Hanks GE, Corn BW, Lee WR, Hunt M, Hanlon A, Schultheiss TE. External Beam Irradiation of Prostate Cancer. Conformal Treatment Techniques and Outcomes for the 1990s. *Cancer* 1995;75:1972–7.
- [55] Chargari C, Deutsch E, Blanchard P, Gouy S, Martelli H, Guérin F, et al. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2019;69:386–401. <https://doi.org/10.3322/caac.21578>.
- [56] Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, et al. The effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: A meta-analysis of the literatures. *PLoS One* 2016;11:e0154499. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154499>.
- [57] Dal A, Cury FL, Souhami L. Combining radiation therapy and androgen deprivation for localized prostate cancer- a critical review. *Curr Oncol* 2010;17:28–38. <https://doi.org/10.3747/co.v17i5.632>.
- [58] Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma - Long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.08.047>.
- [59] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415–24.

- <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606220>.
- [60] Grasso AAC, Mistretta FA, Sandri M, Cozzi G, de Lorenzis E, Rosso M, et al. Posterior musculofascial reconstruction after radical prostatectomy: an updated systematic review and a meta-analysis. *BJU Int* 2016;118:20–34. <https://doi.org/10.1111/bju.13480>.
- [61] de Nunzio C, Pastore AL, Lombardo R, Cancrini F, Carbone A, Fuschi A, et al. The EORTC quality of life questionnaire predicts early and long-term incontinence in patients treated with robotic assisted radical prostatectomy: Analysis of a large single center cohort. *Urol Oncol* 2019;37:1006–13. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.06.024>.
- [62] Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008;53:118–25. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.07.035>.
- [63] Fossati N, Willemse PPM, van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017;72:84–109. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.003>.
- [64] Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy Related to Optimization of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2010;57:179–92. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.11.009>.

- [65] Secin FP, Bianco FJ. Anatomía quirúrgica de la prostatectomía radical: fascias y esfínteres urinarios. *Arch Esp Urol* 2010;63:255–66.
- [66] Walz J, Graefen M, Huland H. Basic principles of anatomy for optimal surgical treatment of prostate cancer. *World J Urol* 2007;25:31–8. <https://doi.org/10.1007/s00345-007-0159-6>.
- [67] Kourambas J, Angus DG, Hosking P, Chou ST. A histological study of Denonvilliers' fascia and its relationship to the neurovascular bundle. *Br J Urol* 1998;82:408–10. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.1998.00749.x>.
- [68] Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983;4:473–85. <https://doi.org/10.1002/pros.2990040506>.
- [69] Ganzer R, Blana A, Gaumann A, Stolzenburg JU, Rabenalt R, Bach T, et al. Topographical Anatomy of Periprostatic and Capsular Nerves: Quantification and Computerised Planimetry. *Eur Urol* 2008;54:353–61. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.04.018>.
- [70] Walz J, Graefen M, Huland H. Surgical anatomy of the prostate in the era of radical robotic prostatectomy. *Curr Opin Urol* 2011;21:173–8. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e3283449d6d>.
- [71] Tewari AK, Ali A, Metgud S, Theckumparampil N, Srivastava A, Khani F, et al. Functional outcomes following robotic prostatectomy using athermal, traction free risk-stratified grades of nerve sparing. *World J Urol* 2013;31:471–80. <https://doi.org/10.1007/s00345-012-1018-7>.
- [72] Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of

- Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol* 2016;70:301–11.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.01.026>.
- [73] Gautam G, Rocco B, Patel VR, Zorn KC. Posterior rhabdosphincter reconstruction during robot-assisted radical prostatectomy: Critical analysis of techniques and outcomes. *Urology* 2010;76:734–41.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.01.073>.
- [74] Herranz-Amo F. Radical retropubic prostatectomy: Origins and evolution of the technique. *Actas Urol Esp* 2020;44:408–16.
<https://doi.org/10.1016/j.acuro.2020.03.003>.
- [75] Orvieto MA, Patel VR. Evolution of robot-assisted radical prostatectomy. *Scand J Surg* 2009;98:76–88.
<https://doi.org/10.1177/145749690909800203>.
- [76] Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003;61:982–6.
[https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)02517-7](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)02517-7).
- [77] Schuessler WW, Schulam PG, Clayman R v., Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: Initial short-term experience. *Urology* 1997;50:854–7.
[https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00543-8](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00543-8).
- [78] Patel VR, Shah K, Palmer KJ, Thaly R, Coughlin G. Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: A report of the current state. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:1269–78.
<https://doi.org/10.1586/14737140.7.9.1269>.

- [79] Rassweiler J, Seemann O, Hatzinger M, Schulze M, Frede T. Technical evolution of laparoscopic radical prostatectomy after 450 cases. *J Endourol* 2003;17:143–54. <https://doi.org/10.1089/089277903321618707>.
- [80] Cathelineau X, Sanchez-Salas R, Barret E, Rozet F, Galiano M, Benoist N, et al. Radical prostatectomy: evolution of surgical technique from the laparoscopic point of view. *Int Braz J Urol* 2010;36:129–39. <https://doi.org/10.1590/S1677-55382010000200002>.
- [81] Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD009625. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009625.pub2>.
- [82] Lee SH, Seo HJ, Lee NR, Son SK, Kim DK, Rha KH. Robot-assisted radical prostatectomy has lower biochemical recurrence than laparoscopic radical prostatectomy: Systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol* 2017;58:152–63. <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.3.152>.
- [83] Robertson C, Close A, Fraser C, Gurung T, Jia X, Sharma P, et al. Relative effectiveness of robot-assisted and standard laparoscopic prostatectomy as alternatives to open radical prostatectomy for treatment of localised prostate cancer: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *BJU Int* 2013;112:798–812. <https://doi.org/10.1111/bju.12247>.
- [84] Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B. Periurethral Suspension Stitch During Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Description of the Technique and Continence Outcomes. *Eur Urol* 2009;56:472–8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.06.007>.

- [85] Rocco F, Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B, et al. Early Continence Recovery after Open Radical Prostatectomy with Restoration of the Posterior Aspect of the Rhabdosphincter. *Eur Urol* 2007;52:376–83. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.01.109>.
- [86] Rocco F, Gadda F, Acquati P, Carmignani L, Favini P, Dell'Orto P, et al. Personal research: reconstruction of the urethral striated sphincter. *Arch Ital Urol Androl* 2001;73:127–37.
- [87] Rocco F, Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B, et al. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2006:2201–6. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00262-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00262-X).
- [88] Coelho RF, Chauhan S, Orvieto MA, Sivaraman A, Palmer KJ, Coughlin G, et al. Influence of modified posterior reconstruction of the rhabdosphincter on early recovery of continence and anastomotic leakage rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011;59:72–80. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.08.025>.
- [89] Rocco B, Gregori A, Stener S, Santoro L, Bozzola A, Galli S, et al. Posterior reconstruction of the rhabdosphincter allows a rapid recovery of continence after transperitoneal videolaparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;51:996–1003. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.10.014>.
- [90] Anderson CA, Omar MI, Campbell SE, Hunter KF, Cody JD, Glazener CMA. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD001843. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001843.pub5>.

- [91] Kretschmer A, Nitti V. Surgical Treatment of Male Postprostatectomy Incontinence: Current Concepts. *Eur Urol Focus* 2017;3:364–76. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.11.007>.
- [92] Chang JI, Lam V, Patel MI. Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69:460–7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.004>.
- [93] D’Ancona C, Haylen B, Oelke M, Abranches-Monteiro L, Arnold E, Goldman H, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2019;38:433–77. <https://doi.org/10.1002/nau.23897>.
- [94] Capogrosso P, Sanchez-Salas R, Salonia A, Cathala N, Mombet A, Sivaraman A, et al. Recovery of urinary continence after radical prostatectomy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016;16:1039–52. <https://doi.org/10.1080/14737140.2016.1233818>.
- [95] Holze S, Mende M, Healy K v, Koehler N, Gansera L, Truss MC, et al. Comparison of various continence definitions in a large group of patients undergoing radical prostatectomy: a multicentre, prospective study. *BMC Urol* 2019;19. <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0500-6>.
- [96] Tienza A, Graham PL, Robles JE, Diez-Caballero F, Rosell D, Pascual JI, et al. Daily pad usage versus the international consultation on incontinence questionnaire short form for continence assessment following radical prostatectomy. *Int Neurourol J* 2020;24:156–62. <https://doi.org/10.5213/inj.1938116.058>.

- [97] Liss MA, Osann K, Canvasser N, Chu W, Chang A, Gan J, et al. Continence definition after radical prostatectomy using urinary quality of life: evaluation of patient reported validated questionnaires. *J Urol* 2010;1464–8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.009>.
- [98] Dylewski DA, Jamison MG, Borawski KM, Sherman ND, Amundsen CL, Webster GD. A statistical comparison of pad numbers versus pad weights in the quantification of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2007;26:3–7. <https://doi.org/10.1002/nau.20352>.
- [99] Nitti VW, Mourtzinis A, Brucker BM. Correlation of patient perception of pad use with objective degree of incontinence measured by pad test in men with post-prostatectomy incontinence: the SUFU Pad Test Study. *J Urol* 2014;192:836–42. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.03.031>.
- [100] Assem A, Hamdy SM, Beltagy AM, Gözen AS, Youssif TA. Prospective evaluation of urinary continence after laparoscopic radical prostatectomy using a validated questionnaire and daily pad use assessment: which definition is more relevant to the patient's perception of recovery? *Cent European J Urol* 2021;74:196–200. <https://doi.org/10.5173/ceju.2021.0004.R1>.
- [101] Borregales LD, Berg WT, Tal O, Wambi C, Kaufman S, Gaya JM, et al. 'Trifecta' after radical prostatectomy: is there a standard definition? *BJU Int* 2013;112:60–7. <https://doi.org/10.1111/bju.12002>.
- [102] SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. El cáncer en cifras 2022.
- [103] Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, de Santis M, Bellmunt J, van den Broeck T, et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for

- Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017;72:869–85. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.035>.
- [104] Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012;16:1–313. <https://doi.org/10.3310/hta16410>.
- [105] Pizzol D, Demurtas J, Celotto S, Maggi S, Smith L, Angiolelli G, et al. Urinary incontinence and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2021;33:25–35. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01712-y>.
- [106] Sridhar AN, Abozaid M, Rajan P, Sooriakumaran P, Shaw G, Nathan S, et al. Surgical Techniques to Optimize Early Urinary Continence Recovery Post Robot Assisted Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Curr Urol Rep* 2017;18:71. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0717-4>.
- [107] Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:305–10. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318219c171>.
- [108] Thoma A, Farrokhyar F, Bhandari M, Tandan V, Evidence-Based Surgery Working Group. Users' guide to the surgical literature: How to assess a randomized controlled trial in surgery. *Can J Surg* 2004;47:200–8.
- [109] Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ* 2015;349:1–25. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>.

- [110] Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane. 2021.
- [111] Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529–36.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.
- [112] Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1798–803.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000091805.98960.13>.
- [113] Kegel A. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol* 1948;56:238–48.
[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(48\)90266-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(48)90266-x).
- [114] Szymanski KM, Wei JT, Dunn RL, Sanda MG. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. *Urology* 2010;76:1245–50.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.01.027>.
- [115] Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: A brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2004;23:322–30.
<https://doi.org/10.1002/nau.20041>.

- [116] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
- [117] Moschovas MC, Patel V. Neurovascular bundle preservation in robotic-assisted radical prostatectomy: How I do it after 15.000 cases. *Int Braz J Urol* 2021;47. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2022.99.04>.
- [118] Porpiglia F, Bertolo R, Manfredi M, de Luca S, Checcucci E, Morra I, et al. Total Anatomical Reconstruction during Robot-assisted Radical Prostatectomy: Implications on Early Recovery of Urinary Continence. *Eur Urol* 2016;69:485–95. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.005>.
- [119] Heesakkers J, Farag F, Bauer RM, Sandhu J, de Ridder D, Stenzl A, et al. Pathophysiology and Contributing Factors in Postprostatectomy Incontinence: A Review. *Eur Urol* 2017;71:936–44.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.09.031>.
- [120] Cook JA, McCulloch P, Blazeby JM, Beard DJ, Marinac-Dabic D, Sedrakyan A, et al. IDEAL framework for surgical innovation 3: randomised controlled trials in the assessment stage and evaluations in the long term study stage. *BMJ* 2013;346. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2820>.
- [121] Khan OA, Dunning J, Parvaiz AC, Agha R, Rosin D, Mackway-Jones K. Towards evidence-based medicine in surgical practice: Best BETs. *Int J Surg* 2011;9:585–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2011.08.001>.
- [122] Novara G, Ficarra V, D'Elia C, Secco S, Cioffi A, Cavalleri S, et al. Evaluating urinary continence and preoperative predictors of urinary

- continence after robot assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2010;184:1028–33. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.04.069>.
- [123] Rahnema'i MS, Marcelissen T, Geavlete B, Tutolo M, Hüsç T. Current Management of Post-radical Prostatectomy Urinary Incontinence. *Front Surg* 2021;8:647656. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.647656>.
- [124] Hodges PW, Stafford RE, Hall L, Neumann P, Morrison S, Frawley H, et al. Reconsideration of pelvic floor muscle training to prevent and treat incontinence after radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2020;38:354–71. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.12.007>.
- [125] Kielb SJ, Clemens JQ. Comprehensive urodynamics evaluation of 146 men with incontinence after radical prostatectomy. *Urology* 2005;66:392–6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.03.026>.
- [126] Yanagida T, Koguchi T, Hata J, Yabe M, Sato Y, Akaihata H, et al. Current techniques to improve outcomes for early return of urinary continence following robot-assisted radical prostatectomy. *Fukushima J Med Sci* 2014;60:1–13. <https://doi.org/10.5387/fms.2013-25>.
- [127] Burnett AL, Mostwin JL. In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: Relevance to continence preservation following major pelvic surgery. *J Urol* 1998;160:1301–6. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62521-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62521-7).
- [128] Manfredi M, Checcucci E, Fiori C, Garrou D, Aimar R, Amparore D, et al. Total anatomical reconstruction during robot-assisted radical prostatectomy: focus on urinary continence recovery and related complications after 1000 procedures. *BJU Int* 2019;124:477–86. <https://doi.org/10.1111/bju.14716>.

- [129] Sutherland DE, Linder B, Guzman AM, Hong M, Frazier HA, Engel JD, et al. Posterior rhabdosphincter reconstruction during robotic assisted radical prostatectomy: Results from a phase II randomized clinical trial. *J Urol* 2011;185:1262–7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.11.085>.
- [130] Menon M, Muhletaler F, Campos M, Peabody JO. Assessment of early continence after reconstruction of the periprostatic tissues in patients undergoing computer assisted (robotic) prostatectomy: results of a 2 group parallel randomized controlled trial. *J Urol* 2008;180:1018–23. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.05.046>.
- [131] Hurtes X, Rouprêt M, Vaessen C, Pereira H, Faivre D’Arcier B, Cormier L, et al. Anterior suspension combined with posterior reconstruction during robot-assisted laparoscopic prostatectomy improves early return of urinary continence: a prospective randomized multicentre trial. *BJU Int* 2012;110:875–83. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10849.x>.
- [132] Loughlin KR, Prasad MM. Post-prostatectomy urinary incontinence: a confluence of 3 factors. *J Urol* 2010;183:871–7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.11.011>.
- [133] Malik RD, Cohn JA, Fedunok PA, Chung DE, Bales GT. Assessing variability of the 24-hour pad weight test in men with post-prostatectomy incontinence. *Int Braz J Urol* 2016;42:327–33. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0506>.
- [134] Regis L, Salazar A, Cuadras M, Miret E, Roche S, Celma A, et al. Magnetic resonance imaging can predict early urinary continence recovery after robotic radical prostatectomy. *Actas Urol Esp* 2018;43:137–42. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2018.07.003>.

- [135] Rehder P, Haab F, Cornu JN, Gozzi C, Bauer RM. Treatment of postprostatectomy male urinary incontinence with the transobturator retroluminal repositioning sling suspension: 3-year follow-up. *Eur Urol* 2012;62:140–5. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.038>.
- [136] Gözen AS, Akin Y, Özden E, Ates M, Hruza M, Rassweiler J. Impact of body mass index on outcomes of laparoscopic radical prostatectomy with long-term follow-up. *Scand J Urol* 2015;49:70–6. <https://doi.org/10.3109/21681805.2014.920416>.
- [137] Ahlering TE, Eichel L, Edwards R, Skarecky DW. Impact of obesity on clinical outcomes in robotic prostatectomy. *Urology* 2005;65:740–4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.10.061>.
- [138] Wiltz AL, Shikanov S, Eggener SE, Katz MH, Thong AE, Steinberg GD, et al. Robotic radical prostatectomy in overweight and obese patients: oncological and validated-functional outcomes. *Urology* 2009;73:316–22. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.08.493>.
- [139] Wei Y, Wu YP, Lin MY, Chen SH, Lin YZ, Li XD, et al. Impact of Obesity on Long-Term Urinary Incontinence after Radical Prostatectomy: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:8279523. <https://doi.org/10.1155/2018/8279523>.

12. ANEXOS

ANEXO 1: Informe del comité ético de investigación clínica



Vall d'Hebron
Hospital

Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 02
ceic@vhir.org

ID-RTF079

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña Mireia Navarro, Secretaria del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 270 el pasado 28 de octubre de 2016 y evaluó el proyecto de investigación PR(AG)330/2016 y código de protocolo RABDO-PROST presentado por el promotor HUHV Servicio Urología, con fecha 01/10/2016, titulado "*Estudio experimental prospectivo para evaluar si la reconstrucción posterior del rabdoesfinter mejora la continencia urinaria precoz después de la prostatectomía radical robótica.*" que tiene como investigador principal al Dr. Joan Morote Robles del Servicio de Urología de nuestro Centro.

Y que tras emitir un Informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente por el promotor en respuesta a este informe.

Versión de documentos: Memoria RABDO-PROSTv.5

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:



Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Balasso, Valentina. Médico
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Fuentelsaz Gallego, Carme. Enfermera
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Joshi Jubert, Nayana. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Iavecchia, María Luján. Médico Farmacólogo
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Sánchez Raya, Judith. Médico
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor, Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 20 de diciembre de 2016

**MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN**

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu http://
www.catnet.cat/vegeu/AT/GDS, ou=Serveis Públics de Certificacio
CPUSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA,
serialNumber=38121226Z,cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2016.12.21 15:47:52 +01'00'

Sra. Mireia Navarro
Secretaria CEIm

ANEXO 2: Memoria del proyecto de investigación



PLA DE RECERCA

DOCTORAT DE CIRURGIA I CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES (RD 99/2011)

DADES PERSONALS

NOM I COGNOMS: AINA SALAZAR GABARRÓ

DNI/NIE/PASSAPORT: 43544453W

CORREU-E: aina.salazar@gmail.com

DADES DEL PROJECTE (És obligatori escriure el títol en els 3 idiomes)

TÍTOL DEL PROJECTE: Estudi experimental prospectiu per avaluar si la reconstrucció posterior del rabdoesfinter millora la continència urinària precoç després de la prostatectomia radical robòtica.

TÍTULO DEL PROYECTO: Estudio experimental prospectivo para evaluar si la reconstrucción posterior del rabdoesfinter mejora la continencia urinaria precoz después de la prostatectomía radical robótica.

PROJECT TITLE: Clinical trial to evaluate if the posterior reconstruction of the rhabdosphincter improves the early urinary continence after radical robot-assisted radical prostatectomy.

LÍNIA DE RECERCA

Urologia

DEDICACIÓ

A temps complet A temps parcial

DADES DEL TUTOR (PROFESSOR UAB)

NOM I COGNOMS: JUAN MOROTE ROBLES

DNI/NIE/PASSAPORT: 37724480H

CORREU-E: jmorote@vhebron.net

DADES DELS DIRECTORS

DIRECTOR 1:

NOM I COGNOMS: JUAN MOROTE ROBLES

DNI/NIE/PASSAPORT: 37724480H

CORREU-E: jmorote@vhebron.net

PROGRAMA DE DOCTORAT DE CIRURGIA I CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES
<http://doctoratcirurgia.uab.cat/>



UNIVERSITAT / INSTITUCIÓ: Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) / Hospital Universitari Vall d'Hebron

DIRECTOR 2:

NOM I COGNOMS: LUCAS REGIS PLACIDO

DNI/NIE/PASSAPORT: Y1183796T

CORREU-E: lregis@vhebron.net

UNIVERSITAT / INSTITUCIÓ: Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) / Hospital Universitari Vall d'Hebron

INVESTIGADORS COL-LABORADORS (Per ordre d'importància)

INVESTIGADOR COL-LABORADOR 1:

NOM I COGNOMS: JACQUES PLANAS MORIN

DNI/NIE/PASSAPORT: 77310304J

CORREU-E: jplanas@vhebron.net

UNIVERSITAT / INSTITUCIÓ: Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) / Hospital Universitari Vall d'Hebron

INVESTIGADOR COL-LABORADOR 2:

NOM I COGNOMS: ANA CELMA DOMENECH

DNI/NIE/PASSAPORT: 44180428G

CORREU-E: acelma@vhebron.net

UNIVERSITAT / INSTITUCIÓ: Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) / Hospital Universitari Vall d'Hebron

RESUM (Objectius i metodologia del projecte)

(màxim 250 paraules)

La incontinència urinària és el efecte secundari més rellevant després de la prostatectomia radical (PR) i el que condiciona major impacte en la qualitat de vida. La realització de la prostatectomia radical robòtica (PRR) permet millorar els resultats funcionals degut a una millora en la tècnica de preservació esfinteriana i de les bandeletas neurovasculars. Se han desenvolupat diferents variacions tècniques de reconstrucció del sòl pelvici amb l'objectiu de reduir les taxes de incontinència urinària. Entre elles, la reconstrucció posterior del rabdoesfínter (RPRE) sembla incrementar les taxes de continència urinària precoz a partir de la elevació de la unió uretrovesical. Aquesta tècnica consisteix en la reconstrucció en dos plans de les estructures musculofascials posteriors i aportar estabilitat al component posterior de la anastomosis. Així doncs, el nostre objectiu consisteix en avaluar si la RPRE millora la continència urinària precoz en la PRR.

PROGRAMA DE DOCTORAT DE CIRURGIA I CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES
<http://doctoratcirurgia.uab.cat/>



Para llevarlo a cabo realizaremos un ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo, doble ciego y uni-institucional. La tasa de continencia urinaria precoz está definida por la ausencia de escapes urinarios y la no utilización de compresas.

ANTECEDENTS I ESTAT ACTUAL DEL TEMA (cites més rellevants) (màxim 3 pàgines)

La prostatectomía radical (PR) es el tratamiento de elección del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado cuando no existe contraindicación quirúrgica y la esperanza de vida es superior a diez años (1–3). La incontinencia urinaria es su efecto secundario más frecuente y con más impacto en la calidad de vida. La realización de la prostatectomía radical robótica (PRR) permite mejorar los resultados funcionales debido a una mejoría en la técnica de preservación esfinteriana y de las bandeletas neurovasculares (2).

Según las guías europeas de práctica clínica, se estima que la tasa de continencia a los 12 meses de la prostatectomía radical varía entre un 80 y 100% (3). Con el fin de mejorar los resultados funcionales, en 2001, Rocco et al. (4) describió la técnica de la reconstrucción posterior del rabdoesfínter (RPRE), basándose en estudios anatómicos (5). En 2006, se publicó que la RPRE reducía el tiempo de incontinencia urinaria tras la prostatectomía radical (6).

El mecanismo fisiopatológico implicado en la aparición de incontinencia urinaria tras la prostatectomía radical parece estar relacionado con la alteración anatómica y funcional del esfínter urinario, derivadas de la extirpación prostática (4). La RPRE consiste en la reconstrucción de las porciones musculofasciales posteriores mediante sutura en un primer plano y la sutura del cuello vesical posterior a la uretra en un segundo plano. Esta técnica permite elevar la unión uretrovesical y aportar estabilidad al componente posterior de la anastomosis, que parecen incrementar la continencia urinaria precoz (4–6).

Desde la descripción original de la técnica, la reconstrucción del rabdoesfínter ha sido ampliamente utilizada a la hora de realizar la prostatectomía radical, con obtención, a veces, de resultados contradictorios en cuanto a las tasas de continencia urinaria (2,7–9). De hecho, se conoce que más de un 50% de los cirujanos robóticos en Europa actualmente están utilizando la técnica de RPRE cuando realizan una PRR (10). En 2012, Rocco et al. (11) publicó una revisión sistemática en la cual sugería que la RPRE mejora la continencia en los primeros 30 días tras la PR ($p = 0.004$) y reduce la fístula urinaria objetivada en cistografías de control ($p = 0.050$). Las posibles recomendaciones derivadas de este meta-análisis se ven limitadas por el carácter heterogéneo de los distintos estudios: diferentes definiciones de continencia, frecuentes modificaciones de la técnica entre los distintos autores, así como, comparaciones entre distintas modalidades quirúrgicas (cirugía abierta, laparoscópica y asistida por robot).

En los últimos años, diversos autores han llevado a cabo estudios experimentales con el objetivo de valorar el beneficio de la RPRE tras la PR. Sin embargo, hoy en día aún no disponemos de un estudio prospectivo aleatorizado únicamente en procedimientos robóticos que permita establecer recomendaciones con alta evidencia científica acerca de esta técnica.

En 2012 Ficarra et al. publicó un meta-análisis en el que se reportaba un beneficio significativo en la continencia urinaria en pacientes sometidos a la RPRE cuando la prostatectomía era realizada por técnica robótica (12). Aunque este estudio se limitó a valorar la reconstrucción del rabdoesfínter en PRR, la inclusión de estudios que realizan de manera simultánea otras variaciones nos impide atribuir la mejoría funcional únicamente a la RPRE.



En un reciente meta-análisis publicado en 2016 que incluyó 21 artículos, Grasso et al. (7) encontró una mejoría general estadísticamente significativa en la continencia postoperatoria a favor de la aplicación de la técnica de RPRE. Independientemente de la técnica quirúrgica empleada, la tasa de continencia urinaria es superior al aplicar la reconstrucción posterior a los 3-7 días tras la retirada de la sonda vesical (RR 1.90, IC95% 1:25– 2:90; $p = 0.003$), a los 30 días tras la retirada de la sonda vesical (RR 1.77, IC95% CI 1.43– 2.20; $p < 0.001$) y a los 90 días tras su retirada (RR 1.32, IC95% 1.10– 1.59; $p = 0.003$). Además, al estratificar el análisis según la técnica quirúrgica empleada (abierta, laparoscópica o asistida por robot), los autores encuentran mejor continencia precoz en los pacientes sometidos a PRR con RPRE tanto a los 3-7 días como a los 30 días tras la retirada de la sonda vesical. Sin embargo, un subanálisis en el cual se incluyó únicamente los ensayos clínicos prospectivos, apunta a una mejor tasa de continencia que carece de significación estadística (7).

Conviene destacar que el empleo de la técnica de RPRE en la PR no ha sido relacionada con mayores tasas de complicaciones como estenosis del cuello vesical o retención aguda de orina (6,13). En lo que se refiere a los resultados oncológicos, la aplicación de la técnica no parece relacionarse con mayores proporciones de márgenes quirúrgicos positivos en el análisis histopatológico final (7,13,14).

1. Nguyen L, Jhaveri J, Tewari A. Surgical Technique to Overcome Anatomical Shortcoming: Balancing Post-Prostatectomy Continence Outcomes of Urethral Sphincter Lengths on Preoperative Magnetic Resonance Imaging. *J Urol*. 2008;179(5):1907–11.
2. Menon M, Muhletaler F, Campos M, Peabody JO. Assessment of Early Continence After Reconstruction of the Periprostatic Tissues in Patients Undergoing Computer Assisted (Robotic) Prostatectomy: Results of a 2 Group Parallel Randomized Controlled Trial. *J Urol*. 2008;180(3):1018–23.
3. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol*. 2017;
4. Rocco F, Gadda F, Acquati P, Carmignani L, Favini P, Dell'Orto P, et al. [Personal research: reconstruction of the urethral striated sphincter]. *Arch Ital Urol Androl*. 2001;
5. Rocco F, Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B, et al. Early Continence Recovery after Open Radical Prostatectomy with Restoration of the Posterior Aspect of the Rhabdosphincter. *Eur Urol*. 2007;
6. Rocco F, Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B, et al. Restoration of Posterior Aspect of Rhabdosphincter Shortens Continence Time After Radical Retropubic Prostatectomy. *J Urol*. 2006;
7. Grasso AAC, Mistretta FA, Sandri M, Cozzi G, De Lorenzis E, Rosso M, et al. Posterior musculofascial reconstruction after radical prostatectomy: an updated systematic review and a meta-analysis. *BJU Int*. 2016;118(1):20–34.
8. Gautam G, Rocco B, Patel VR, Zorn KC. Posterior rhabdosphincter reconstruction during robot-assisted radical prostatectomy: Critical analysis of techniques and outcomes. *Urology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;76(3):734–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urol.2010.01.073>
9. Porpiglia F, Bertolo R, Manfredi M, De Luca S, Checucci E, Morra I, et al. Total Anatomical Reconstruction during Robot-assisted Radical Prostatectomy: Implications on Early Recovery of Urinary Continence. *Eur Urol* [Internet]. European Association of Urology; 2016;69(3):485–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.005>
10. Ficarra V, Borghesi M, Suardi N, De Naeyer G, Novara G, Schattelman P, et al. Long-term evaluation of survival, continence and potency (SCP) outcomes after robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int*. 2013;112(3):338–45.
11. Rocco B, Cozzi G, Spinelli MG, Coelho RF, Patel VR, Tewari A, et al. Posterior musculofascial reconstruction after radical prostatectomy: A systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012;

PROGRAMA DE DOCTORAT DE CIRURGIA I CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES
<http://doctoratcirurgia.uab.cat/>



Universitat Autònoma de Barcelona

12. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *European Urology*. 2012.
13. Coelho RF, Chauhan S, Orvieto MA, Sivaraman A, Palmer KJ, Coughlin G, et al. Influence of modified posterior reconstruction of the rhabdosphincter on early recovery of continence and anastomotic leakage rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol [Internet]*. European Association of Urology; 2011;59(1):72–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.08.025>
14. Kim IY, Hwang EA, Mmeje C, Ercolani M, Lee DH. Impact of posterior urethral plate repair on continence following robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Yonsei Med J*. 2010;51(3):427–31.

HIPÒTESIS

La reconstrucció posterior del rabdoesfínter (RPRE) mejora la continència urinària precoz després de la realització de la prostatectomia radical robòtica (PRR).

OBJECTIUS

Principal

1. Evaluar si la RPRE mejora continència urinària precoz en la PRR.

Secundaris

1. Evaluar la continència urinària a mitjà i llarg plaço en funció de la RPRE.
2. Evaluar la qualitat de vida/funció urinària e intestinal en funció de la RPRE.
3. Evaluar la influència del volum prostàtic en la continència urinària.
4. Analitzar el posicionament de la unió uretrovesical en funció de la RPRE.
5. Analitzar la influència del posicionament de la unió uretrovesical en la continència urinària
6. Evaluar la influència de la conservació de les bandeletas neurovasculars en la continència urinària.

METODOLOGIA (Subjectes d'estudi, variables)

(màxim 3 pàgines)

Diseño del estudio: Se trata de un estudio experimental prospectivo (ensayo clínico) no farmacológico, controlado, aleatorizado 1:1, paralelo, doble ciego (paciente y evaluador) y uni-institucional, diseñado para demostrar la superioridad de la RPRE en la recuperación precoz de la continència urinària en pacientes sometidos a PRR.

Lugar de realización: El estudio se realizará en el Servicio de Urología del Hospital Universitario Vall d'Hebron y todos los procedimientos se realizarán con el Robot Da Vinci Xi.

Participantes: Pacientes con CaP candidatos a PRR

Criterios de inclusión:

- Edad ≥ 18 años y ≤ 80 años.
- Biopsia confirmativa de CaP.
- Carcinoma localizado o localmente avanzado.
- Consentimiento informado firmado.
- Entender los beneficios y riesgos de su participación en el estudio

PROGRAMA DE DOCTORAT DE CIRURGIA I CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES
<http://doctoratcirurgia.uab.cat/>



Criterios de exclusión:

- Incontinencia preoperatoria.
- Radioterapia pélvica o prostática previa.
- Cirugía prostática previa.
- Historia de trastorno psiquiátrico o adicción a drogas.
- Contraindicación para la PRR.

Intervención: La intervención en el grupo estudio es la RPPE en el contexto de la PRR.

- El procedimiento de la RPPE se realiza mediante una sutura en dos planos. El primer plano sutura las dos porciones del rabdoesfinter resultantes de la exéresis prostática, de derecha a izquierda realizando cuatro pases en la porción superior y otros cuatro en la porción inferior a nivel suburetral. El segundo plano sutura con la segunda porción del hilo de doble aguja, la zona vesical y posterior del cuello vesical con la uretra también de derecha a izquierda en otros cuatro pases. Para realizar el procedimiento se utiliza una sutura QuillRS 16x16cm con doble aguja cilíndrica 2xR18, taper point, ½ círculo 18mm. El hilo es de Monoderm™ (hilo de ácido poliglicólico), monofilamento, barbado y reabsorbible. Este tipo de sutura se utiliza también en la plastia de reducción cervical y en la sutura uretrovesical.

Variables:

De evaluación: La variable de evaluación del objetivo principal del estudio es la continencia urinaria precoz definida por la ausencia de escapes urinarios y no utilización de compresas durante el primer mes de seguimiento, después de retirar la sonda vesical. Se evaluará al mes y se recogerá el número de días que transcurren hasta adquirir la continencia urinaria completa.

Como parte de los objetivos secundarios se analizará la continencia urinaria a medio plazo (6 meses) y tardía (12 meses).

Predictoras:

- Edad
- Índice de masa corporal
- IPSS previo
- Volumen prostático (RNM o ecografía)
- PSA preoperatorio
- Estadío clínico
- Estadío quirúrgico
- PSA postoperatorio (a los 45 días de la PRR)
- Conservación de bandeletas
- Complicaciones postoperatorias
- Día hasta la retirada de la sonda vesical

Otras variables de resultado:

- Continencia urinaria a medio y largo plazo
- Calidad de vida/función urinaria e intestinal (Escala EPIC-26, ICIQ-SF, IPSS)
- Recuperación de la erección (SHIM)
- Márgenes quirúrgicos

PROGRAMA DE DOCTORAT DE CIRURGIA I CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES
<http://doctoratcirurgia.uab.cat/>



Cálculo muestral: La tasa de continencia urinaria precoz en la PR sin reconstrucción del rabdoesfinter se estima en el 10%. Para encontrar que una diferencia del 20%, es estadísticamente significativa, $p < 0.001$, y asumiendo un riesgo alfa del 0.5% y un riesgo beta del 20%, se estima que el número total de casos debe ser 124. Asumiendo una pérdida de casos a lo largo del estudio de un 15%, el número total estimado de pacientes sería de 146 que serían aleatorizados en dos brazos de 73 pacientes cada uno. Este cálculo se ha realizado con el programa SPSS v.20.

Aleatorización: Se generará una serie de aleatorización informática de 146 casos con programa de la web: <https://www.random.org/integers/>. Se realizará una aleatorización 1:1 y se distribuirán 73 pacientes al brazo estudio y 73 pacientes al brazo control.

Análisis estadístico: Las variables cualitativas se expresaran en forma de tasas. Las variables cuantitativas se expresaran con las medidas de tendencia central: medias (95% intervalo de confianza) y medianas. Medidas de dispersión: máximo-mínimo, rango, rango semi-intercuartil, desviación estándar. Las comparaciones entre proporciones se realizarán mediante la prueba de Chi-cuadrada y la modificación de Fisher si fuera necesario. Asumiendo que las cuantitativas variables cuantitativas analizadas no seguirán una distribución normal, la comparación entre medias se realizará mediante las pruebas U de Mann Whitney de Wilcoxon, y entre medianas con la prueba de la mediana. Se realizaran curvas actuariales de Kaplan-Meier y su comparación mediante la prueba log-rank o Breslow. Finalmente se realizaran análisis multivariantes con la prueba de regresión logística binaria y selección de variables hacia atrás. Este análisis estadístico se llevará a cabo con el programa SPSS V.20.

PLA DE TREBALL (Per anualitats)

(màxim 1 pàgina)

El proyecto se desarrollará en 39 meses: octubre 2016-marzo 2020

Inclusión de pacientes: enero 2017-diciembre 2018

PRIMER AÑO

1. Elaboración de base de datos
2. Elaboración de artículo científico de revisión para analizar la evidencia científica actual acerca de la hipótesis propuesta
3. Recogida prospectiva de datos

SEGUNDO AÑO

1. Recogida prospectiva de datos
2. Elaboración del artículo original sobre posicionamiento de la anastomosis uretrovesical tras la PR con y sin RPPE y la continencia urinaria.

TERCER AÑO

1. Análisis estadístico
2. Elaboración del artículo original sobre RPPE en la continencia precoz después de PRR
3. Estructuración y escritura de la memoria
4. Defensa de la tesis

Seguimiento anual: hasta diciembre 2019

Análisis de resultados enero-marzo 2020

PROGRAMA DE DOCTORAT DE CIRURGIA I CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES
<http://doctoratcirurgia.uab.cat/>



Se realizarán tres publicaciones:

- Artículo de revisión sobre la continencia urinaria en la PR. Actas Urológicas Españolas (FI: 1.1)
- Evaluación del posicionamiento del cuello vesical en la PRR. European Urology (FI 14.9)
- Artículo original sobre RPRE en la continencia precoz después de la PRR. European Urology (FI 14.9)

El proyecto se desarrollará íntegramente en el Hospital Vall d'Hebron.

UTILITAT PRÀCTICA

La reconstrucción posterior del rabdoesfínter en la realización de la prostatectomía radical robótica es una técnica empleada por más de la mitad de los cirujanos robóticos. A pesar de ello, actualmente no disponemos de ningún ensayo clínico prospectivo aleatorizado que permita establecer recomendaciones con alta evidencia científica para avalar la utilización de esta técnica. Así pues, la verificación de nuestra hipótesis permitirá obtener una evidencia científica de tipo I y, por ello, proponer y recomendar la realización sistemática de la RPRE en la PRR.

CONSIDERACIONS ÈTIQUES :

Número del CEIC (Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica): PR(AG)330/2016

AJUDES

SIGNATURES

DIRECTOR 1: JUAN MOROTE ROBLES

DIRECTOR 2: LUCAS REGIS PLACIDO

TUTOR: JUAN MOROTE ROBLES

PROGRAMA DE DOCTORAT DE CIRURGIA I CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES
<http://doctoratcirurgia.uab.cat/>

ANEXO 3: Inscripción del ensayo clínico

Trial to Compare Urinary Continence Recovery After Robotic Radical Pr...habdosphincter Reconstruction. - Full Text View - ClinicalTrials.gov 11/4/22 17:31

Try the modernized [ClinicalTrials.gov beta](#) website. Learn more about the [modernization effort](#).



- [Find Studies](#) ▾
- [About Studies](#) ▾
- [Submit Studies](#) ▾
- [Resources](#) ▾
- [About Site](#) ▾
- [PRS Login](#)

Trial to Compare Urinary Continence Recovery After Robotic Radical Prostatectomy With or Without Rhabdosphincter Reconstruction. (RHABDO-PROST)



The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03302169

[Recruitment Status](#) ⓘ : Completed

[First Posted](#) ⓘ : October 5, 2017

[Last Update Posted](#) ⓘ : October 9, 2020

Sponsor:

Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute

Information provided by (Responsible Party):

Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute

[Study Details](#)

[Tabular View](#)

[No Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

Study DescriptionGo to **Brief Summary:**

This is a prospective randomized controlled trial to assess early urinary continence recovery rates after robotic assisted radical prostatectomy when a posterior rhabdosphincter reconstruction is performed or not. A hundred forty-six patients with clinically localized and histological confirmed prostate cancer will be enrolled. Continence recovery is defined in the present study as declared urinary continence (absence of incontinence episodes) in the physician interview as no pad use. Continence rates will be explored also by EPIC, ICIQ-SF, IPSS questionnaires 1, 6 and 12 months after the procedure. The sexual function as the secondary objective will be assessed by SHIM questionnaire.

<u>Condition or disease</u> ⓘ	<u>Intervention/treatment</u> ⓘ	<u>Phase</u> ⓘ
Urinary Incontinence	Procedure: Radical prostatectomy with posterior rhabdosphincter reconstruction Procedure: Radical prostatectomy without posterior rhabdosphincter reconstruction	Not Applicable

Study DesignGo to Study Type ⓘ : Interventional (Clinical Trial)Actual Enrollment ⓘ : 156 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Single Group Assignment

Intervention Model Description: This is a prospective randomized controlled trial to assess early urinary continence recovery rates after robotic assisted radical prostatectomy when a posterior rhabdosphincter reconstruction is performed or not.


Masking: Triple (Participant, Care Provider, Investigator)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: Prospective Randomized Controlled Trial to Compare Early Urinary Continence Recovery After Robotic Assisted Radical Prostatectomy With or Without Posterior Rhabdosphincter Reconstruction.

Actual Study Start Date ⓘ : January 1, 2017Actual Primary Completion Date ⓘ : November 1, 2019Actual Study Completion Date ⓘ : December 1, 2019



Resource links provided by the National Library of Medicine

MedlinePlus related topics: [Plastic and Cosmetic Surgery](#) 

[Urinary Incontinence](#)

[U.S. FDA Resources](#)

Arms and InterventionsGo to

<u>Arm</u> 	<u>Intervention/treatment</u> 
<p>Experimental: Posterior Rhabdosphincter Reconstruction</p> <p>Patients in who posterior rhabdosphincter reconstruction is performed</p>	<p>Procedure: Radical prostatectomy with posterior rhabdosphincter reconstruction</p> <p>To suture the Denonvilliers fascia and bladder to the median dorsal raphe according to Rocco technique.</p> <p>Other Names:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rocco reconstruction technique • Posterior reconstruction • Rocco Stitch
<p>Active Comparator: Standard Technique</p> <p>Patients in who posterior rhabdosphincter reconstruction is NOT performed, Standard technique.</p>	<p>Procedure: Radical prostatectomy without posterior rhabdosphincter reconstruction</p> <p>Standard technique with a running suture to perform the urethrovesical anastomosis</p>

Outcome MeasuresGo to Primary Outcome Measures 

1. Number of patients using 0-1 PAD/d (EPIC-26 question_5) at 1st month
Number of patients using 0-1 PAD/d (EPIC-26 question_5) at 1st month [Time Frame: 1 month after surgery]
Absence of urinary incontinence (number of PADS/d)

2. Number of patients using 0-1 PAD/d (EPIC-26 question_5) at 6th month [Time Frame: 6 months after surgery]

Absence of urinary incontinence (number of PADs/d)

Secondary Outcome Measures ⓘ :

1. early urinary recovery quantification in Grams (PAD-test 24h) [Time Frame: one day before catheter removal, 2 weeks before and 1 month before]

PAD-test during the first month after surgery

2. Number of patients using 0-1 PAD/d (EPIC-26 question_5) at 12th month [Time Frame: 12 months after surgery]

Absence of urinary incontinence (number of PADs/d)

3. Erectile function [Time Frame: 1, 6 and 12 months]

SHIM assessment

4. Quality of life I: urinary and bowel function [Time Frame: 1, 6 and 12 months]

EPIC-26 urinary and digestive function

5. Quality of life II: urinary function [Time Frame: 1, 6 and 12 months]

ICIQ-SF assessment of urinary function

6. Quality of life III: urinary function [Time Frame: 1, 6 and 12 months]

IPSS assessment of urinary function

7. Oncological outcome: Biochemical free-recurrence status [Time Frame: 1, 6 and 12 months]

serum PSA assessment. Biochemical free-recurrence status = PSA <0.2

8. Anatomopathological parameters: Surgical margins [Time Frame: 1 month]

Surgery margins in prostatectomy specimens

9. Anatomopathological parameters: pTNM classification [Time Frame: 1 month]

Pathological pTNM in prostatectomy specimens

Eligibility Criteria

Go to

**Information from the National Library of Medicine**

Choosing to participate in a study is an important personal decision. Talk with your doctor and family members or friends about deciding to join a study. To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the contacts provided below. For general information, [Learn About Clinical Studies](#).

Ages Eligible for Study: 18 Years to 80 Years (Adult, Older Adult)

Sexes Eligible for Study: Male

Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria

Inclusion Criteria:

- Histological confirmation of prostate cancer
- Localized or locally advanced prostate cancer
- Informed consent signed

Exclusion Criteria:

- Presence of urinary incontinence prior to the procedure
- Previous radiation therapy of the prostate or pelvis
- Presence of any prostatic surgery prior to the procedure
- Prior medical history of psychiatric diseases or drug addiction
- Any condition that contraindicates a radical prostatectomy

Contacts and Locations

Go to



Information from the National Library of Medicine

To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the contact information provided by the sponsor.

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier (NCT number):
NCT03302169

Locations**Spain**

Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona, Spain, 08035

Sponsors and Collaborators

Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute

Investigators

Principal Investigator: Juan Morote, PhD Hospital Vall d'Hebron

More InformationGo to **Publications automatically indexed to this study by ClinicalTrials.gov Identifier (NCT Number):**

[Salazar A, Regis L, Planas J, Celma A, Santamaria A, Trilla E, Morote J. A Randomised Controlled Trial to Assess the Benefit of Posterior Rhabdosphincter Reconstruction in Early Urinary Continence Recovery after Robot-assisted Radical Prostatectomy. Eur Urol Oncol. 2021 Feb 27. pii: S2588-9311\(21\)00039-0. doi: 10.1016/j.euo.2021.02.005. \[Epub ahead of print\]](#)

Responsible Party: Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute
ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT03302169](#) [History of Changes](#)
Other Study ID Numbers: PR(AG)330/2016
First Posted: October 5, 2017 [Key Record Dates](#)
Last Update Posted: October 9, 2020
Last Verified: October 2020

Individual Participant Data (IPD) Sharing Statement:

Plan to Share IPD: No

Studies a U.S. FDA-regulated Drug Product: No

Studies a U.S. FDA-regulated Device Product: No

Keywords provided by Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute:

Prostate Cancer

Urinary incontinence

Radical prostatectomy

Rhabdosphincter

Robotic Surgery

Additional relevant MeSH terms:

Urinary Incontinence

Enuresis

Urination Disorders

Urologic Diseases

Lower Urinary Tract Symptoms

Urological Manifestations

Behavioral Symptoms

Elimination Disorders

Mental Disorders