

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
UROLOGIE**

***REABILITAREA PENIANĂ DUPĂ PROSTATECTOMIA
RADICALĂ, EFECTE BENEFICE MULTIPLE***
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. Mischianu Dan

Student-doctorand:

Belinski Cătălin

ANUL

2022

Cancerul de prostată este al doilea cel mai frecvent cancer la bărbați. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) în România, în anul 2020, din totalul de 53881 de cancere diagnosticate la bărbați, cancerul de prostată a reprezentat 14.9% (8055 cazuri). Ca urmare a utilizării pe scară largă a antigenului specific prostatic (PSA) și a îmbunătățirii metodelor diagnostice a crescut proporția tumorilor depistate în stadiul incipient, cu localizare intraprostatică. În cazul tumorii localizate terapia de ales depinde nu doar de stadiul bolii și de grupul de risc, ci și de decizia pacientului informat în prealabil asupra avantajelor și dezavantajelor diverselor metode terapeutice. Posibilitățile terapeutice în această situație sunt radioterapia externă, cu sau fără brahiterapie asociată, brahiterapia ca unică metodă terapeutică, prostatectomia radicală sau supravegherea activă. Prostatectomia radicală prezintă o serie de avantaje: oferă controlul efectiv al cancerului pe termen lung, predicția prognosticului pacientului e mult mai precisă pentru că se bazează pe rezultatul examenului histopatologic, în aceeași intervenție poate fi realizată și limfodisecția nodulilor pelvini atunci când este necesară și, nu în ultimul rând recurența biochimică după prostatectomia radicală este ușor de identificat. Prostatectomia radicală are însă un risc crescut de disfuncție erectilă, de morbiditate corelată intervenției chirurgicale și, totodată de incontinență urinară pe termen lung.

În era modernă a diagnosticării precoce a cancerului de prostată, ce permite utilizarea prostatectomiei radicale ca tratament cu intenție curativă, disfuncția erectilă postoperatorie a devenit un subiect foarte important. Armonia vieții sexuale este una dintre garanțiile stabilității unui cuplu iar calitatea vieții pacientului, deteriorarea relațiilor de cuplu, divorțul, adulterul/concubinajul, părăsirea familiei sunt consecințe dovedite în plan social ale unei sexualități deficitare. Conform studiului SHOW (Sexual Health and Overall Wellness) realizat în Europa și Orientul Mijlociu prin administrarea unui chestionar unui număr de 3780 de persoane dintre care 1893 bărbați (vârsta medie 44.6 ani) și 1887 femei (vârsta medie 44.2 ani) aspectele legate de viața sexuală sunt considerate esențiale/ foarte importante atât de către bărbați cât și de către femei. Mai mult, ambii parteneri consideră că satisfacția legată de viața sexuală impactează echilibrul în viață, satisfacția legată de relații și de viață în general. Recuperarea funcției erectile devine deci o temă importantă și deosebit de actuală.

Reabilitarea peniană este definită ca folosirea oricărui medicament sau dispozitiv la momentul, sau după, prostatectomia radicală cu scopul maximizării recuperării funcției erectile. Aceasta urmărește prevenirea modificărilor structurale din mușchiul neted al corpului cavernos atât pentru a crește șansa de recuperare a funcției erectile postoperator, dar și pentru a încerca să revină din punctul de vedere al vieții sexuale la nivelul funcțional preoperator. Studiile realizate atât pe oameni cât și pe animale susțin ideea că folosirea de inhibitori de fosfodiesterază 5 (PDE5), precum și o revenire cât mai precoce la activitatea sexuală, pot fi o strategie de recuperare a funcției erectile. În afara inhibitorilor de PDE 5 terapia de reabilitare peniană include injecțiile intracavernoase, dispozitivele cu vacuum, administrarea de alprostadil topic/intrauretral, stimularea prin vibrații a nervului penian, tratamentul cu unde de șoc de intensitate joasă (LiESWT) sau combinații ale acestor tratamente. Magnitudinea acestei recuperări nu este încă foarte clară.

Din păcate reabilitarea peniană este în anul 2022 o temă la fel de nouă, importantă și actuală ca și în anul 2015, când am început lucrarea de doctorat. Prostatectomia radicală este tratamentul de elecție al cancerului de prostată clinic localizat, cu rezultate oncologice excelente. Deși s-au făcut progrese mari atât în înțelegerea anatomiei locale cât și în abordarea chirurgicală (chirurgia laparoscopică nu mai este singura opțiune minim invazivă deoarece chirurgia robotică devine disponibilă din ce în ce mai mult și în țara noastră) rata disfuncției erectile postoperatorii impactează sever calitatea vieții pacienților. Studiile curente raportează o rată a disfuncției erectile postoperatorii cuprinsă între 19 și 78%. Această plajă mare de rezultate este legată de modalități diferite în definirea disfuncției erectile (DE) postoperatorie precum și de diferențele mari între caracteristicile pacienților incluși în studii. Datorită tuturor acestor lucruri, împreună cu domnul profesor doctor Dan Mischianu, am gândit designul studiului nostru ca având punctul de plecare funcția erectilă a pacientului din preoperator. Nu ne interesează cât de bună sau cât de proastă este ea, ci ne interesează câți dintre pacienții care au urmat tratamentul de reabilitare peniană vor reveni la funcția erectilă preoperatorie, indiferent de calitatea ei.

Atât Asociația Europeană de Urologie (EAU), cât și Asociației Americane de Urologie (AUA) și Societatea Europeană de Medicina Sexualității (ESSM) nu au recomandări clare privind tratamentul de reabilitare peniană, astfel încât alegerea tratamentului în studiile ce fac obiectul tezei de doctorat s-a bazat pe datele din literatură, dar și pe experiența personală. Am hotărât împreună cu domnul profesor doctor Dan

Mischianu ca un lot de pacienți să urmeze tratament cu tadalafil 5 mg zilnic, iar celălalt lot terapie combinată. Așa că următoarea întrebare a fost care să fie alegerea noastră pentru terapia combinată. La începutul anului 2014 a apărut în România Vitaros, alprostadil cremă, pentru tratamentul disfuncției erectile. Deși literatura de specialitate cuprindea câteva studii legate de eficiența tratamentului cu alprostadil în administrare intrauretrală pentru disfuncția erectilă în general, numărul studiilor în care acest tip de tratament era folosit pentru tratamentul disfuncției erectile apărută după prostatectomia radicală era și este în continuare extrem de mic (două studii, unul cu Vitaros administrat după prostatectomia robotică fără prezervarea bandelelor neurovasculare și altul ce folosește alprostadil gel cu administrare intrauretrală versus sildenafil citrat zilnic, pentru 9 luni). Pe de altă parte mecanismul de acțiune la nivel local, independent de starea nervilor erectori și lipsa efectelor secundare sistemice părea să-l facă o alegere bună pentru acest tip de pacienți. Așadar, un lot de pacienți a urmat tratament cu tadalafil 5 mg zilnic, iar celălalt lot tratament cu tadalafil 5 mg zilnic la care am adăugat Vitaros la nevoie, cu 5-10 minute înaintea contactului sexual, nu mai mult de o dată pe zi și de maxim 3 ori pe săptămână. Limitările de frecvență a contactului sexual pe care le impunea această asociere nu constituiau o problemă din punctul de vedere al vârstei medii a lotului de pacienți (66 de ani).

Tratamentul de reabilitare peniană rămâne o temă actuală pentru că lezarea bandelelor neurovasculare (responsabilă de DE postoperatorie) nu poate fi evitată complet chiar dacă folosim cele mai bune tehnici de prezervare.

Teza de doctorat este împărțită în două capitole, partea generală și partea specială (contribuția personală).

Partea generală cuprinde 6 subcapitole: anatomia chirurgicală a prostatei, fiziologia erecției, epidemiologia și etiologia cancerului de prostată, epidemiologia și factorii de risc ai disfuncției erectile, diagnostic și investigații în disfuncția erectilă și opțiuni terapeutice în reabilitarea peniană.

Din datele epidemiologice prezentate în partea generală am reținut că în România cancerul de prostată a fost a 4-a malignitate diagnosticată în 2020, cu 8055 cazuri diagnosticate la nivel național (reprezentând 8,1% din cazurile de cancer), iar la bărbați este al 2-lea tip de cancer diagnosticat, după cancerul pulmonar, reprezentând 14,9% din cazuri. Vârsta medie de diagnostic este de 41,5 ani, iar rata mortalității prin cancer de prostată, a

fost, tot în 2020 de 4,5%. De-a lungul anilor, deși incidența cancerului de prostată în România a fost mai mică decât în țările vest-europene, s-a putut remarca o creștere a ratei mortalității prin această formă de neoplazie. Acest fapt poate fi explicat prin raportul dintre rata de screening pentru cancerul de prostată și soluțiile terapeutice adaptate fiecărui stadiu tumoral diagnosticat precum și prin factorii predispozanți pentru acest tip de cancer.

În ceea ce privește factorii etiologici se consideră că procesul carcinogenic ce determină apariția cancerului de prostată are la bază trei factori de risc documentați: înaintarea în vârstă, originea etnică și ereditatea. Însă, în afara acestora, există o multitudine de factori al căror rol este secundar sau parțial înțeles în patogeneza cancerului de prostată: obezitatea, fumatul, consumul de alcool, factorii de mediu și factorii alimentari, nivelul hormonilor androgeni și activitatea sexuală.

Aproape 45% dintre pacienții diagnosticați cu cancer de prostată vor fi tratați chirurgical. Folosirea tehnicilor de preservare a bandetelor neurovasculare a dus la o scădere a ratei disfuncției erectile postoperatorii precum și la o mai bună recuperare a funcției erectile în urma tratamentului de reabilitare peniană. Disfuncția erectilă după prostatectomia radicală se datorează leziunilor nervoase produse în timpul intervenției chirurgicale. Acest lucru se datorează faptului că inclusiv tehnica de preservare a bandetelor neurovasculare presupune manipularea și tracțiunea nervilor ce poate cauza diferite grade de disfuncție erectilă.

Sunt descrise mai multe modalități de realizare a reabilitării peniene. Baza tratamentului îl constituie utilizarea inhibitorilor de fosfodiesterază 5 (iPDE5) singuri sau în asociere cu alte metode terapeutice. Aceste metode sunt reprezentate de terapia cu alprostadil administrat sub formă de injecții intracavernose (singur sau în combinații cu fentolamina) sau gel/cremă, dispozitivele cu vacuum, dispozitivele stimulatorie vibratorii peniene. O metodă mai nouă este LiESWT (terapia cu unde de șoc de intensitate redusă). Aceasta este considerată o posibilă opțiune a tratamentului de reabilitare peniană mecanismul de acțiune părând a fi stimularea celulelor Schwann care formează teaca Schwann a axonului [5]. De asemenea, se cunoaște importanța planșeului pelvin în funcția sexuală a bărbaților, motiv pentru care se poate considera că exercițiile de reabilitare a planșeului pelvin ar putea ajuta în recuperarea funcției sexuale după prostatectomia radicală [6]. Alte modalități de reabilitare peniană după prostatectomia radicală pot include terapia cu oxigen hiperbar,

exercițiile aerobice și psihoterapia. Protezarea peniană poate fi folosită ca ultimă opțiune de tratament a disfuncției erectile, inclusiv la pacienții cu prostatectomie radicală.

În legătură cu utilizarea *inhibitorilor de fosfodiesterază 5* pentru tratamentul de reabilitare peniană studiile clinice realizate până în prezent au ajuns la o serie de concluzii. Comparând rezultatele tratamentului cu tadalafil zilnic față de tratamentul cu tadalafil la cerere un au fost găsite diferențe semnificative statistic. Din datele pe care le avem până acum nu putem susține inferioritatea tratamentului cu tadalafil zilnic versus tadalafil la cerere. Tratamentul cu vardenafil la nevoie a avut rezultate bune, iar utilizarea zilnică nu s-a dovedit superioară nici în cazul vardenafilului. Sildenafilul utilizat zilnic a arătat un efect pozitiv asupra funcției erectile și într-unul dintre studii un timp mai scurt de întoarcere la ercțiile spontane. Toți inhibitorii de PDE5 au dovedit efecte benefice pe satisfacția legată de viața sexual și în special tadalafilul în administrare zilnică a crescut calitatea actului sexual.

Alprostadilul intrauretral pare să aibă efecte benefice similare cu administrarea zilnică a sildenafilului, dar evidențele necesită îmbunătățiri. Există puține studii în literatură referitoare la utilizarea alprostadilului cremă/ intrauretral, atât în monoterapie cât și în tratament combinat.

Reabilitarea peniană este o necesitate pentru pacienții activi sexuali care doresc să-și continue viața sexuală și după intervenția chirurgicală pentru cancerul de prostată. În studiul ProtecT (Prostate Testing for Cancer and Treatment) 1643 de bărbați cu vârsta între 50 și 69 de ani diagnosticați cu cancer de prostată au fost randomizați pentru prostatectomie radicală, supraveghere activă și radioterapie. În grupul cu prostatectomie rata funcției erectile normale a scăzut de la 67% preoperator până la 12% la 6 luni postoperator (la 6 luni postoperator doar 12% dintre pacienți puteau obține o erecție suficientă pentru a avea un contact sexual, aceasta fiind definiția funcției erectile normale acceptată în studiu). Mai mult, funcția erectilă nu s-a îmbunătățit ulterior la pacienții din grupul cu prostatectomie radicală. Acest studiu evidențiază încă odată importanța reabilitării peniene, în încercarea de a îmbunătăți calitatea vieții pacienților și a partenerelor lor.

Cunoscând mecanismul fiziopatologic al instalării disfuncției erectile la acest tip de pacienți am înțeles că tratamentul de reabilitare trebuie început cât mai devreme, unii autori recomandând începerea lui imediat postoperator. La pacienții operați deschis am suprimat sonda uretrovezicală după 21 de zile, iar la pacienții operați laparoscopic după 14 zile. Ne-am dorit ca tratamentul să înceapă concomitent la toți pacienții, indiferent de tipul

intervenției și, de asemenea, ne-am dorit ca între momentul suprimării sondei uretrovezicale și debutul terapiei să treacă un interval de timp nu foarte mare, dar suficient de lung pentru ca pacientul să poată încerca să aibă câteva tentative de contact sexual în perioada postoperatorie, până să înceapă tratamentul de reabilitare. Din acest motiv am stabilit împreună cu domnul profesor doctor Dan Mischianu designul studiului, astfel ca vizita a doua să fie la o lună postoperator, acesta fiind momentul de la care pacientul va începe tratamentul de reabilitare peniană. Vizita III a fost programată după 3 luni de tratament și vizita IV, cea finală, după 6 luni de tratament.

Am inclus în studiul nostru 111 pacienți, 56 în tratament cu tadalafil 5 mg zilnic și 55 în tratament combinat, tadalafil 5mg zilnic asociat cu Vitaros cremă la nevoie.

Vizita I, din preoperator, a fost cea mai complexă. S-au cuantificat vârsta pacientului, stadiul bolii, grupul de risc, comorbiditățile asociate, calitatea cuplului și valoarea PSA în preoperator (în cazul în care pacienții au avut mai multe determinări ale PSA s-a luat în considerare valoarea cea mai mare). S-a propus pacientului tipul de intervenție chirurgicală, și s-a evaluat funcția erectilă utilizând chestionarul IIEF5 (primele 5 întrebări din chestionarul International Index for Erectile Function) /SHIM (Sexual Health Inventory for Men, are conținut identic cu IIEF5). Vizita II, la o lună de la intervenția chirurgicală a evaluat valoarea PSA postoperator precum și prezența și gradul disfuncției erectile din postoperator. De asemenea, în cursul acestei vizite s-a stabilit împreună cu pacientul tratamentul pe care îl va urma și modalitatea de administrare. Tratamentul a început cu această vizită. Vizita a treia, după 3 luni de tratament a evaluat valoarea PSA, gradul disfuncției erectile prin completarea chestionarului SHIM și s-a stabilit continuarea aceluiași tratament până la 6 luni. Vizita IV, după 6 luni de tratament a constituit evaluarea finală a studiului și a cuprins determinarea valorii PSA și completarea chestionarului SHIM pentru a evalua funcția erectilă la sfârșitul perioadei de studiu.

Obiectivele stabilite în teza de doctorat au fost urmărite prin efectuarea a 4 studii:

- Studiul I: Identificarea strategiilor terapeutice actuale pentru tratamentul de reabilitare peniană – evaluare extensivă a literaturii și metaanaliză
- Studiu II: Eficacitatea monoterapiei (tadalafil 5 mg, zilnic) versus terapie combinată (tadalafil 5 mg zilnic plus Vitaros cremă la nevoie) în tratamentul de reabilitare peniană. Este studiul cel mai important al tezei de doctorat, evaluează recuperarea funcției sexuale la pacienții cu cancer de prostată operat folosind tratamentul combinat constând în tadalafil 5

mg zilnic asociat cu Vitaros cremă, la nevoie. Compară eficacitatea tratamentului combinat versus monoterapia cu tadalafil 5 mg, zilnic.

- Studiu III: Impactul tipului de intervenție chirurgicală (deschis vs laparoscopic, cu/fără preservare de bandelele neurovasculare uni/bilateral) asupra vieții sexuale.
- Studiul IV: Impactul comorbidităților, a stadiului și a grupului de risc asupra reabilitării peniene.

Studiul I: IDENTIFICAREA STRATEGIILOR TERAPEUTICE ACTUALE PENTRU TRATAMENTUL DE REABILITARE PENIANĂ – EVALUARE EXTENSIVĂ A LITERATURII ȘI METAANALIZĂ

Evaluarea a presupus revizuirea sistematică și colectarea datelor trialurilor clinice randomizate care au inclus pacienți cu cancer de prostată și care au raportat disfuncție erectilă după prostatectomia radicală. Au fost selectate studiile publicate în ultimii cinci ani. În vederea identificării acestora au fost utilizate bazele de date internaționale PubMed și ScienceDirect.

Primul aspect luat în calcul pentru meta-analiză a fost identificarea trialurilor clinice randomizate placebo-controlate sau a trialurilor retrospective care au inclus pacienți cu cancer de prostată localizat și care au avut beneficiu în urma prostatectomiei radicale cu preservarea bandelelele neurovasculare dar care au dezvoltat disfuncție erectilă postoperator. Aspectul cheie al cercetării a fost reprezentat de strategia de reabilitare peniană incluzând măsurile terapeutice utilizate pentru recuperarea funcției sexuale, dar și durata tratamentului care a fost folosit. Alte aspecte urmărite au fost modalitățile de evaluare ale disfuncției erectile, tehnicile chirurgicale folosite și gradul lor de invazivitate precum și rata de succes terapeutic raportată la severitatea DE.

Evaluarea pe o perioadă de 5 ani, între ianuarie 2014 și decembrie 2018 a publicațiilor obținute cu ajutorul ambelor baze de date a dus la identificarea și revizuirea unui număr de șase sute treizeci și unul de articole publicate pe această temă. În vederea eficientizării din punctul de vedere al timpului de lucru inițial a fost evaluat numai titlul și abstractul fiecărui articol în parte și astfel au fost selectate numai articolele care îndeplineau criteriile inițial impuse. Au fost excluse articolele de tip “review”, meta-analizele precum și cele care luau în discuție disfuncția erectilă fără legătură cu prostatectomia pentru cancerul de prostată. Numărul de publicații a fost redus astfel de la 631 la 194. Selecția următoare a

urmărit excluderea trialurilor retrase din bazele de date din cauza unor cauze variate sau articolele care nu au luat în discuție metodele terapeutice utilizate pentru ameliorarea DE. Acest aspect a dus la reducerea numărului la 15 articole care îndeplineau criteriile propuse. Dintre ele, șapte au fost reprezentate de trialuri clinice randomizate, dintre care două au fost dublu-orb și controlate placebo. Alte două au fost trialuri clinice prospective non-randomizate iar restul de șase articole cuprindeau evaluări retrospective. Deși o parte dintre studiile identificate au urmărit atât disfuncția erectilă cât și problemele legate de incontinența urinară, focusul acestei cercetări și precum și datele colectate au fost strict îndreptate asupra problemelor legate de DE.

Deși am identificat o heterogenitate destul de mică în designul studiilor incluse am putut găsi date importante legate de recuperarea funcției sexuale. Toate aceste date au permis includerea studiilor respective în subgrupuri în vederea analizării acestora.

În vederea efectuării analizei statistice a datelor legate de strategiile de tratament sau dozele de medicații utilizate am utilizat programele ReviewManager 5.3 și softul Microsoft Excel.

Cele cinsprezece trialuri clinice selectate pentru analiză au înrolat un număr semnificativ de 11 831 de pacienți. Vârsta media a fost de 61.91 de ani cu limite între 54 și 67,9 de ani. În ciuda faptului că nu toate studiile au menționat în mod specific cele mai frecvente comorbidități întâlnite au putut fi totuși selectate date. Astfel, pe primul loc s-a situat boala cardiovasculară (cu o variație între 37,5 și 100%) urmată pe locul doi de diabet zaharat (cu o variație între 6,2 și 16,07%).

Toți pacienții incluși în studii au fost supuși diverselor forme de prostatectomie radicală: intervenție chirurgicală deschisă (n=4460), laparoscopie convențională (n=1371) sau prostatectomie laparoscopică asistată robotic (n=4929). La majoritatea pacienților, reprezentând 63,68% din total, s-a practicat prostatectomie radicală cu preservarea bandetelor neurovasculare bilateral (n=6852) prin procedurile tehnice cunoscute (interfascial sau intrafascial). Atunci când starea pacientului nu impunea disecția bandetelor neurovasculare au fost utilizate tehnici de prezervare unilaterală. Acest lucru a fost identificat în cazul a 3209 de pacienți reprezentând aproximativ 29,82% dintre pacienții operați. La restul de 6,5% dintre pacienți fie nu a fost făcută procedura de prezervare a bandetelor fie informațiile referitoare la statusul acesteia nu au fost menționate. Realizarea sau nu a intervenției cu preservarea bandetelor neurovasculare este crucială deoarece acest

aspect asigură premisele pentru reabilitarea disfuncției erectile postoperatorii chiar dacă cea mai mare parte dintre pacienți vor experimenta neuropraxia postoperatorie.

Chestionarul IIEF (The International Index of Erectile Function Questionnaire) a fost ales în cele mai multe dintre studiile menționate în vederea evaluării funcției erectile pre și postoperator. Au fost alese diferite forme ale acestuia, cea clasică cu cinsprezece întrebări IIEF-EF sau varianta mai scurtă IIEF-5/IIEF-6. Datorită credibilității dobândite precum și a modului rapid de a determina statusul funcției erectile cei mai mulți autori au preferat varianta chestionarului cu cinci întrebări IIEF-5. Acesta este echivalent cu chestionarul SHIM, pe care l-am folosit în studiul nostru. Cele mai multe studii care au utilizat IIEF au stabilit o valoare limită de 22 de puncte pentru bărbații considerați potenți preoperator, iar restul studiilor au utilizat valori limită apropiate. Doar două studii dintre cele identificate au utilizat alte modalități de evaluare a disfuncției erectile.

Cea mai frecventă metodă utilizată pentru reabilitarea peniană a fost administrarea unui inhibitor de fosfodiesterază 5. Au fost utilizate variate metode de administrare precum mai multe doze care au fost comparate în brațul de control fie cu placebo, fie cu lipsa totală a vreunui tratament. Cel mai folosit medicament în trialurile clinice care au fost incluse în acest studiu a fost Tadalafilul, urmat de Sildenafil și de Vardenafil. Inhibitorii de PDE5 au fost utilizați în monoterapie sau combinați cu PGE1 (administrare intracavernoasă sau intrauretrală/ topic locală), dispozitive cu vacuum, dispozitive de stimulare peniană prin vibrații (PVS). Nu există studii comparative între acțiunea a doi inhibitori de PDE5.

Trebuie menționat faptul că, deși articolele incluse în meta-analiza noastră au avut criterii de includere și design al studiilor diferite, am putut identifica similarități între o parte dintre ele, fapt ce mi-a permis să le organizez în subgrupuri de trialuri. În analiza multivariată am inclus trialuri în cadrul cărora inhibitorul PDE5 a fost administrat o singură dată pe zi și administrarea la cerere (PRN) a fost comparată cu grupul placebo. Variabile incluse în analiză au fost scorurile medii IIEF înregistrate la finalul studiului pentru fiecare grup în parte (administrare o dată pe zi, la cerere și grupul de control). Așa cum se poate observa în figura numărul 1 ratele cele mai mari de reabilitare au fost în favoarea grupului în care s-a administrat inhibitorul de PDE5 o dată pe zi în comparație cu grupul de control (CI 95%, $p < 0.0001$). La o scară mai mică, același rezultat a putut fi observat atunci când tratamentul cu PDE5i zilnic a fost comparat cu administrarea la cerere – trebuie menționat însă că numai două studii dintre cele identificate au avut suficiente date necesare pentru a putea fi incluse

(CI 95%, P = 0.48). Studiile în care numai procentul de pacienți care prezentau reabilitare după administrare de iPDE5 a fost raportat, au fost comparate printr-o analiză univariată.

Reabilitarea peniană reprezintă un cumul de măsuri terapeutice care includ medicație, dispozitive medicale sau activități medicale, utilizate separat sau împreună în diverse combinații. Inhibitorii de fosfodiesteraza 5 (iPDE5) sunt cea mai folosită clasă terapeutică în practica clinică curentă pentru reabilitare peniană și până la momentul actual reprezintă cea mai studiată metodă terapeutică administrată la pacienții care au disfuncție erectilă. Principalul avantaj al acestei terapii este faptul că se administrează ușor și rapid, totuși trebuie precizat că pentru a putea fi eficientă este nevoie de integritatea a cel puțin un ram nervos cavernos. De asemenea, costul tratamentului precum și posibilele efecte adverse (cefalee, bufeuri, palpitații, risc de sindrom coronarian acut, hipotensiune) nu sunt niște aspecte care pot fi neglijabile. În ceea ce privește alegerea tipului de inhibitor al PDE5 nu există până în acest moment trialuri clinice specifice care să compare eficiența diverselor produse disponibile la pacienții cu disfuncție erectilă postoperatorie. Într-un trial clinic deschis, randomizat efectuat în anul 2005, Eardley et al. a arătat faptul că tadalafil este inhibitorul de fosfodiesteraza 5 preferat pentru tratamentul disfuncției erectile datorită efectului lui prelungit în comparație cu sildenafil. Acest fapt pare a se asocia cu o grijă mai mică a pacienților în ceea ce privește spontaneitatea erecției.

Injecțiile intracavernoase cu prostaglandină E₁ (PGE₁ ICI), introduse și studiate de către profesorul Montorsi et al. au fost primul tip de terapie utilizată pentru recuperarea funcției erectile postoperator. Cel mai important avantaj al tratamentului cu PGE₁ ICI este faptul că este foarte eficient în orice tip de abordare chirurgicală, chiar dacă prezervarea bandetelor nervoase nu a fost indicată. Pe de altă parte, costul, necesitatea de refrigerare a produsului, gradul de invazivitate al abordării, dificultatea relativă de administrare precum și posibilele efecte adverse, reprezintă factori majori care contrabalansează alegerea unei astfel de abordări.

Dispozitivele medicale de tip vacuum sau cu tehnologie vibratorie sunt opțiuni non-invazive și foarte eficiente pentru reabilitarea funcției erectile în special atunci când sunt combinate cu inhibitori de fosfodiesterază5.

În ceea ce privește momentul inițierii tratamentului, s-a demonstrat faptul că inițierea cât mai precoce a reabilitării peniene după intervenția chirurgicală, chiar imediat după

scoaterea cateterului vezical, are rezultate mai bune recuperatorii decât întârzierea inițierii tratamentului postoperator.

Studiul II: EFICACITATEA MONOTERAPIEI (TADALAFIL 5 MG, ZILNIC) VERSUS TERAPIA COMBINATĂ (TADALAFIL 5 MG ZILNIC ASOCIAT CU VITAROS CREMĂ LA NEVOIE) ÎN TRATAMENTUL DE REABILITARE PENIANĂ

În perioada Decembrie 2015-Ianuarie 2020 am efectuat un studiu prospectiv, nerandomizat, intervențional în care am înrolat un număr de 111 pacienți diagnosticați cu cancer de prostată care au beneficiat ulterior de prostatectomie radicală. Pacienții au fost evaluați și stadializați folosind scorul D'Amico bazat pe valorile PSA, rezultatele imagistice obținute prin RMN și scorul Gleason rezultat în urma puncției biopsiei prostatice.

Toți pacienții au beneficiat de tratament chirurgical. Dintre acestia 52, respectiv 46,8% au beneficiat de prostatectomie radicală prin abord retropubic deschis (PRR) iar 59 de pacienți respectiv 53.2% au beneficiat de prostatectomie radicală laparoscopică (PRL). Abordul chirurgical precum și decizia de prezervare a bandeletelor neurovasculare au fost hotărâte luând în calcul stadializarea pacientului în grupul de risc și siguranța oncologică. Prezevarea bandeletelor neurovasculare a fost realizată la 80 de pacienți, respectiv 72.1% din lot. Ceilalți 31 de pacienți, respectiv 27.9% dintre pacienți nu au beneficiat de prezervarea bandeletelor neurovasculare. Prezervarea bilaterală a bandeletelor neurovasculare a fost posibilă în cazul a 30 de pacienți respectiv 27,9%, ceilalți 50, respectiv 45% au beneficiat de prezervare unilaterală. Toate procedurile au fost realizate în timpul intervențiilor chirurgicale și au respectat principiile de bază ale prezervării bandelelor neurovasculare prin folosirea cât mai redusă a electrocauterului atât pentru disecție cât și pentru hemostază.

Pentru analiza funcției sexuale a paccinților am folosit pe tot parcursul studiului chestionarul SHIM (Sexual Health Inventory for Men) tradus în limba română. Testarea integrității răspunsurilor chestionarului SHIM a oferit o valoare a Cronbach Alpha de 0,87, 0,875, 0,945 și 0,959 pentru evaluarea DE preoperator, postoperator, la 3 luni și la 6 luni respectiv. (peste 0,7 e considerată o valoare bună) - adică nu există discrepanțe în răspunsurile date de pacienți la întrebările chestionarului. Pentru acest studiu am utilizat 4 evaluări SHIM, adică pe parcursul fiecărei vizite: preoperator, postoperator, la 3 și respectiv

6 luni de tratament. Folosind aceste date am evaluat diferența între rezultatul preoperator și cel postoperator obținând astfel evaluarea disfuncției erectile postoperatorii. Pacienților din studiu le-au fost recomandate 2 variante de tratament: Tadalafil 5 mg/zi respectiv Tadalafil 5 mg/zi asociat cu Alprostadil cremă. Pacienții au fost randomizați în funcție de ordinea înrolării în studiu. Primul pacient a primit Tadalafil 5 mg zilnic iar următorul a primit asocierea celor 2 substanțe și așa mai departe. Urmărirea ulterioară a evaluat recuperarea funcției erectile preoperatorii după 3 și respectiv 6 luni de tratament.

Datele obținute în perioada de studiu de 6 luni au fost analizate folosind programul SPSS V25 (IBM SPSS, Chicago IL, USA) și Analyze-it V5.4 (Analyze-it Software, Leeds, UK). Datele neuniform distribuite au fost analizate drept mediane iar diferențele în ceea ce privește parametri cantitativi au fost evaluate folosind teste non parametrice. Diferențele dintre variabilele semicantitative au fost evaluate folosind testul Mann-Whitney U. Factorii de risc ai variabilelor primare și secundare (evoluție favorabilă la 6 luni) au fost evaluate folosind modele de regresie logică rezultatele fiind exprimate în risc relativ (OR) cu intervale de încredere de 95%. Dacă valoarea p a fost sub 0.05 în analiza univariată predictorul a fost inclus în modelul de regresie logică multivariabilă.

Pentru a vedea evoluția funcției sexuale în urma tratamentului (monoterapie sau terapie combinată) au fost realizate 2 evaluări, una la 3 luni și alta la 6 luni după inițierea tratamentului cu Tadalafil 5 mg zilnic sau cu Tadalafil 5 mg zilnic + Alprostadil cremă la nevoie.

Rezultatele la 3 luni au fost promițătoare pentru pacienții incluși în grupul celor cu tratament combinat cu Tadalafil+Alprostadil. Acești pacienți au obținut un scor SHIM de 16 puncte în creștere de la 11 comparativ cu lotul tratat doar cu Tadalafil unde valoarea a rămas la 9 puncte valoare similară cu evaluarea postoperatorie ($p < 0.001$, test Mann-Whitney U).

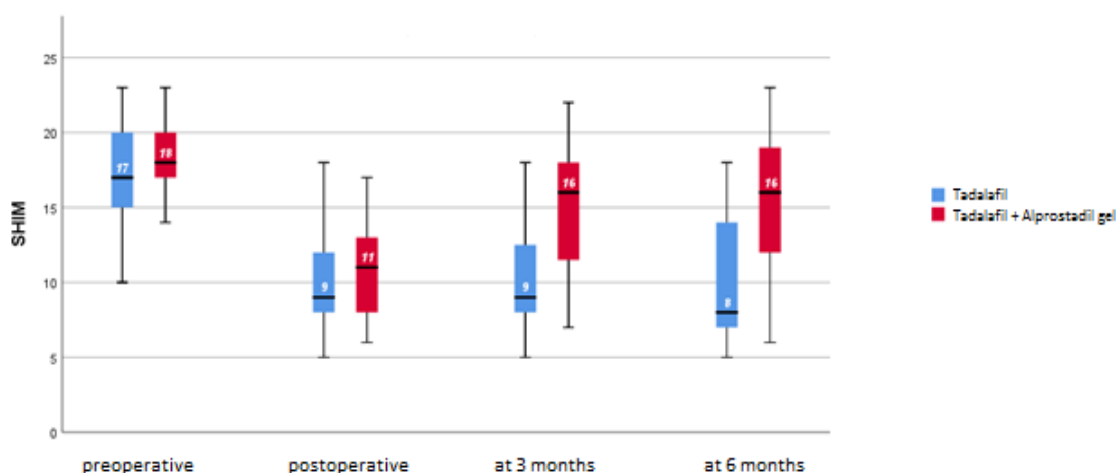
Un pacient din grupul celor tratați cu Tadalafil și Alprostadil a raportat funcție erectilă normală la 3 luni. De asemenea am constatat o îmbunătățire globală a funcției erectile cu creșterea procentului de pacienți cu forme ușoare și moderat-ușoare comparative cu evaluarea postoperatorie.

La 6 luni am constatat îmbunătățirea scorului SHIM în întregul lot (13 față de 12 la 3 luni și 10 postoperator). La analiza pe loturi au fost înregistrate rezultate surprinzătoare. Scorul mediu SHIM al pacienților tratați cu Tadalafil 5mg monoterapie a scăzut la 8 puncte

comparative cu 9 puncte la 3 luni. Scorul mediu SHIM al pacienților tratați cu Tadalafil și Alprostadil a rămas în schimb constant la 16 puncte ($p < 0.001$, test Mann-Whitney U). Procentajul DE moderat ușoare și moderate a scăzut în grupul tratat cu Tadalafil comparat cu evaluarea la 3 luni (17.86% vs 25%; 35.72% vs 48.22%) dar s-a înregistrat și o creștere a DE ușoare. De asemenea procentajul disfuncției erectile severe a crescut de la 19.64% la 33,92% în ciuda tratamentului cu inhibitori de 5 fosfodiesterază.

La sfârșitul perioadei de studiu de 6 luni am constatat că un număr de 37 de pacienți reprezentând 33.3% din total au recuperat funcția erectilă la nivel preoperator. Dintre aceștia 31 de pacienți au făcut parte din lotul tratat cu combinația Tadalafil + Alprostadil pe când din grupul tratat doar cu Tadalafil doar 6 pacienți au recuperat funcția erectilă comparativ cu nivelul ei preoperator ($p < 0.001$, Mann-Whitney U test).

În figura de mai jos este prezentată evoluția scorului SHIM pentru cele două grupe de tratament.



Având în vedere rezultatele studiului putem afirma că asocierea Tadalafil 5 mg zilnic cu Alprostadil cremă la nevoie poate să crească șansa recuperării funcției erectile de până la 10 ori. Rezultatele funcționale sunt influențate și de tehnica de preservare a bandelelor neurovasculare, ateroscleroză, obezitate, depresie, fumat etc.

Am observat că există un bias de selecție, pacienții selectați pentru tratamentul cu Tadalafil și Alprostadil au avut mai puține comorbidități, au avut un scor de risc mai redus și a fost mai probabil să beneficieze de chirurgie laparoscopică comparativ cu grupul pacienților tratat cu Tadalafil. De asemenea preservarea bandelelor neurovasculare uni- sau bilaterale a fost mai frecvent realizată în grupul tratamentului combinat.

Rezultatele obținute la 6 luni au fost procesate într-o analiză multivariabilă în care am inclus și alți parametri cu impact probabil asupra funcției sexuale precum: comorbiditățile, stadiul local al afecțiunii, încadrarea în clase de risc, tehnica chirurgicală aleasă și statusul prezervării bandelețelor neurovasculare.

În urma analizei multivariabile am constatat că tratamentul combinat cu Tadalafil 5mg zilnic asociat cu Alprostadil gel, la nevoie, după prostatectomia radicală crește șansa de recuperare a funcției erectile la nivele similar cu cele preoperatorii. (OR: 3.55; 95% CI: 1,465-8.63).

Studiul III: IMPACTUL TIPULUI DE INTERVENȚIE CHIRURGICALĂ (DESCHIS VS. LAPAROSCOPIC, CU/FĂRĂ PREZERVARE DE BANDELETE NEUROVASCULARE UNI/BILATERAL) ASUPRA VIEȚII SEXUALE

Toți cei 111 pacienți care au terminat studiul nostru (din cei 130 incluși inițial) au fost tratați chirurgical, la 52 dintre ei (46.8%) s-a practicat prostatectomia radicală retropubică (RRP) în timp ce la restul de 59 de pacienți (53.2%) s-a practicat cura laparoscopică prin abord properitoneal (LARP).

Lotul nostru de pacienți este împărțit în 2 grupe, respectiv grupul pacienților operați clasic și cel al pacienților operați laparoscopic. Fiecare categorie este descrisă prin mai mulți factori, și anume vârsta, stadiul local tumoral, grupul de risc, tipul prezervării bandelețelor neurovasculare, scorul Gleason, PSA preoperator și scorul obținut prin completarea chestionarului SHIM.

Tipul de intervenție chirurgicală și decizia de prezervare sau nu a bandelețelor neurovasculare (NVB) au fost alese în funcție de grupul de risc al fiecărui pacient, respectând limitele oncologice. Prezervarea bandelețelor neurovasculare a fost realizată la 80 de pacienți (72.1%), în timp ce la restul de 31 de pacienți (27.9%) ea nu a fost posibilă din motive oncologice, prostatectomia radicală fiind realizată fără prezervarea lor.

Prezervarea bilaterală a NVB a fost realizată la 30 de pacienți (27.9%), în 7 situații (13.5%) acest lucru s-a realizat prin intervenție chirurgicală deschisă (RRP), iar în 23 de cazuri (39%) s-a realizat în cursul intervenției laparoscopice. La 50 de pacienți (45%) prezervarea NVB s-a făcut unilateral. În 22 din cazuri (42.3%) intervenția a fost RRP și în 28 de cazuri (47.5%) intervenția s-a realizat laparoscopic. Toate manevrele de prezervare a

NVB s-au realizat intraoperator respectând principiile specifice de preservare și încercând să realizăm disecția și hemostaza fără a folosi cauterul.

În ceea ce privește caracteristicile celor două grupuri, cel al pacienților la care s-a practicat intervenția deschisă, RRP și cel al pacienților la care s-a practicat intervenția laparoscopică (LARP) am mai menționa că vârsta medie a grupului cu RRP este de 68 de ani, iar în grupul LARP este de 64 de ani. Stadiul local tumoral în grupul cu RRP este T2a la 2 pacienți (3.8%), T2b la 8 pacienți (15.4%) și T2c la 42 de pacienți (80.8%). În grupul LARP distribuția pacienților în funcție de stadiul bolii este diferită. Sunt 13 pacienți cu T2a (22%), 23 de pacienți (39%) cu T2b și 23 de pacienți (39%) cu T2c.

Analizând distribuția pacienților în funcție de grupurile de risc ale tumorii prostatice observăm că la pacienții la care s-a practicat RRP 2 dintre ei reprezentând 3.8% sunt în grupul de risc scăzut, 8 (15.4%) în grupul de risc mediu și 42 de pacienți (80.8%) în grupul de risc crescut. În grupul LARP sunt 12 pacienți (20.3%) în grupul de risc scăzut, 24 de pacienți (40.7%) în grupul de risc mediu și 23 de pacienți (39%) în grupul de risc crescut.

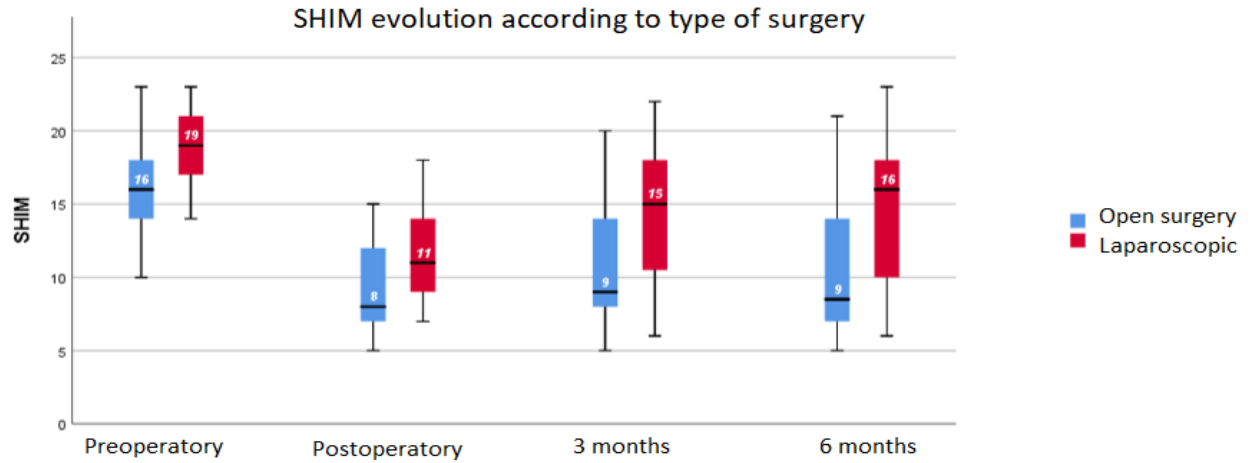
Analizând scorul Gleason al pacienților în funcție de intervenția chirurgicală se observă că în grupul pacienților la care s-a practicat intervenție deschisă, clasică, 3 pacienți aveau scorul Gleason 6 (5.8%), 22 de pacienți aveau scorul Gleason 7 (42.3%) și 27 de pacienți (51.9%) scor Gleason 8. În grupul pacienților la care s-a intervenit laparoscopic 12 (20.3%) aveau scorul Gleason 6, 39 (66.1%) aveau scorul Gleason 7 și 8 pacienți (13.6%) aveau scor Gleason 8.

Comparând valoarea SHIM preoperator cu valoarea postoperatorie se observă o scădere marcată a acesteia în cazul ambelor grupuri de pacienți. Astfel, în grupul pacienților operați clasic valoarea SHIM postoperator s-a înjumătățit (de la 16 la 8), iar în grupul pacienților operați laparoscopic a scăzut de la 19 la 11, rezultate așteptate în contextul în care știm că această intervenție afectează activitatea sexuală.

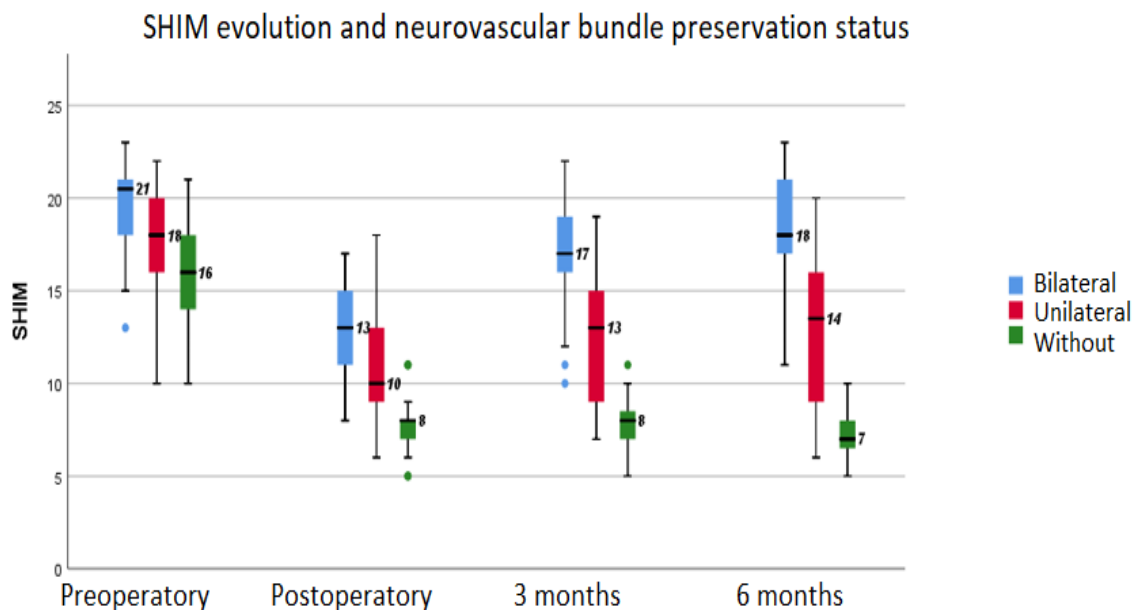
Analizând distribuția pacienților în cele două grupuri de tratament se observă un bias de selecție al pacienților tratați prin laparoscopie – mai tineri, stadiu mai mic, Gleason mai mic, mai puțini la risc mare, cu scor preoperator mai bun, fără DZ, fără consum de alcool, fără AVC/ AIT.

Însă acest bias de selecție a pacienților tratați cu laparoscopie nu are semnificație statistică în modelul de regresie logistică multivariabilă.

De asemenea, în figura de mai jos se observă că deși scorul SHIM al pacienților operați laparoscopic este mai mare încă din preoperator, pe parcursul studiului diferențele între cele două grupe se accentuează, astfel încât la sfârșitul perioadei de analizare a celor 2 loturi valoarea SHIM în lotul de pacienți operați laparoscopic este mai mare decât cea din lotul pacienților operați deschis, dar fără semnificație statistică.



Având în vedere relația fiziologică a tehnicii de nerve sparing asupra DE era de așteptat impactul asupra prezervării DE din preoperator (OR 3,23, 95% CI: 1,82-5,737) – cu cât prezerv uni sau bilateral cresc recuperarea de 3,23 ori, lucru evidențiat și în figura de mai jos.



Studiul IV: IMPACTUL COMORBIDITĂȚILOR, A STADIULUI BOLII ȘI A GRUPULUI DE RISC ASUPRA REABILITĂRII PENIENE

O analiză a rezultatelor obținute prin completarea chestionarului SHIM evidențiază că în preoperator, situația pacienților din lotul nostru era următoarea: niciun pacient nu prezenta disfuncție erectilă severă, 3 pacienți (2.7) aveau disfuncție erectilă moderată, 36 (32.4%) aveau disfuncție erectilă moderat-ușoară, 62 (55.9%) aveau disfuncție erectilă ușoară și 10 pacienți (9%) aveau funcția erectilă normală.

În postoperator situația a fost următoarea : 16 pacienți (14.4%) aveau disfuncție erectilă severă, 37 pacienți (33.3%) aveau disfuncție erectilă moderată, 36 (32.4%) aveau disfuncție erectilă moderat-ușoară, 4 (3.6%) aveau disfuncție erectilă ușoară și niciun pacient nu mai avea funcția erectilă normală.

La 3 luni : 15 pacienți (13.5%) aveau disfuncție erectilă severă, 55 pacienți (49.5%) aveau disfuncție erectilă moderată, 35 (31.5%) aveau disfuncție erectilă moderat-ușoară, 23 (20.7%) aveau disfuncție erectilă ușoară și niciun pacient nu mai avea funcția erectilă normală.

La 6 luni de tratament : 24 pacienți (21.6%) aveau disfuncție erectilă severă, 27 pacienți (24.3%) aveau disfuncție erectilă moderată, 26 (23.4%) aveau disfuncție erectilă moderat-ușoară, 30 (27%) aveau disfuncție erectilă ușoară și 4 pacienți (3.6%) aveau funcția erectilă normală.

Din cele mai sus putem urmări evoluția gradului de disfuncție erectilă a pacienților începând din preoperator și continuând cu momentele cheie ale studiului nostru, respectiv postoperator, după 3 luni de tratament și în final, după 6 luni de tratament.

Patologiile asociate în grupul nostru de studiu sunt enumerate în tabelul de mai jos.

AFECTIUNE	DISTRIBUȚIE
Vârsta	66 [63; 68,8]
HTA	74 (66,7%)
Diabet Zaharat	28 (25,2%)
Ateroscleroză	48 (43,2%)

Depresie	8 (7,2%)
Obezitate	39 (35,1%)
Fumat	45 (40,5%)
Alcool	34 (30,6%)
AVC/ AIT	19 (17,1%)

Se observă că cea mai frecventă patologie asociată este hipertensiunea arterială, prezentă la 66.7% dintre pacienți, urmată de ateroscleroză și tabagismul cronic. Fiecare dintre aceste afecțiuni, împreună cu vârsta, reprezintă un factor de risc pentru disfuncția erectilă, asocierea a doi sau mai mulți factori crescând riscul.

În ceea ce privește grupul de risc și stadiul bolii grupul nostru de studiu cuprinde 14 pacienți cu risc scăzut (12.6%), 32 cu risc mediu (28.8%) și 65 de pacienți cu risc crescut (58.6%). Din punct de vedere al stadiului bolii 15 pacienți (13.5%) sunt în stadiul T2a, 31 (27.9%) în T2b și 65 (58.6%) în T2c.

Caracteristicile pacienților pe grupuri de risc și stadiu în funcție de tratamentul medical administrat (monoterapie vs terapie combinată) sunt evidențiate în tabelul de mai jos.

Grup de risc		Tadalafil (n=56)	Tadalafil + Vitaros (n=55)
	Scăzut	9 (16,1%)	5 (9,1%)
	Mediu	15 (26,8%)	17 (30,9%)
	Crescut	32 (57,1%)	33 (60%)
Stadiu			
	T2a	10 (17,9%)	5 (9,1%)
	T2b	14 (25%)	17 (30,9%)
	T2c	32 (57,1%)	33 (60%)

Se observă din tabelul de mai sus că atât în cazul grupurilor de risc cât și al stadiului tumoral cele două grupuri (tratament cu Tadalafil versus tratament combinat cu Tadalafil și Vitaros) sunt extrem de omogene, fără diferențe semnificative.

De importanță semnificativă statistic sunt prezervarea bandeletelor neurovasculare și tipul de tratament urmat (monoterapie versus terapie combinată). Din analiza statistică a reieșit în primă instanță că dintre afecțiunile asociate ateroscleroza și fumatul par să influențeze rezultatul final al tratamentului. Un rol important l-ar avea și calitatea cuplului.

Mai departe am utilizat testarea multivariată folosind IBM SPSS Statistic ca platformă software statistică, pentru a vedea care dintre variabilele analizate are cu adevărat semnificație statistică.

		Multivariate Tests ^a					
Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared
time	Pillai's Trace	.639	60.858 ^b	3.000	103.000	<.001	.639
	Wilks' Lambda	.361	60.858 ^b	3.000	103.000	<.001	.639
	Hotelling's Trace	1.773	60.858 ^b	3.000	103.000	<.001	.639
	Roy's Largest Root	1.773	60.858 ^b	3.000	103.000	<.001	.639
time * faraNS	Pillai's Trace	.335	17.304 ^b	3.000	103.000	<.001	.335
	Wilks' Lambda	.665	17.304 ^b	3.000	103.000	<.001	.335
	Hotelling's Trace	.504	17.304 ^b	3.000	103.000	<.001	.335
	Roy's Largest Root	.504	17.304 ^b	3.000	103.000	<.001	.335
time * Fumat	Pillai's Trace	.021	.736 ^b	3.000	103.000	.533	.021
	Wilks' Lambda	.979	.736 ^b	3.000	103.000	.533	.021
	Hotelling's Trace	.021	.736 ^b	3.000	103.000	.533	.021
	Roy's Largest Root	.021	.736 ^b	3.000	103.000	.533	.021
time * Ateroscleroza	Pillai's Trace	.005	.174 ^b	3.000	103.000	.914	.005
	Wilks' Lambda	.995	.174 ^b	3.000	103.000	.914	.005
	Hotelling's Trace	.005	.174 ^b	3.000	103.000	.914	.005
	Roy's Largest Root	.005	.174 ^b	3.000	103.000	.914	.005
time * Cuplubun	Pillai's Trace	.040	1.428 ^b	3.000	103.000	.239	.040
	Wilks' Lambda	.960	1.428 ^b	3.000	103.000	.239	.040
	Hotelling's Trace	.042	1.428 ^b	3.000	103.000	.239	.040
	Roy's Largest Root	.042	1.428 ^b	3.000	103.000	.239	.040
time * Tratament	Pillai's Trace	.448	27.901 ^b	3.000	103.000	<.001	.448
	Wilks' Lambda	.552	27.901 ^b	3.000	103.000	<.001	.448
	Hotelling's Trace	.813	27.901 ^b	3.000	103.000	<.001	.448
	Roy's Largest Root	.813	27.901 ^b	3.000	103.000	<.001	.448

a. Design: Intercept + faraNS + Fumat + Ateroscleroza + Cuplubun + Tratament

Within Subjects Design: time

b. Exact statistic

Testarea multivariată ne-a dovedit ca doar tipul tratamentului și tipul prezervării bandeletelor neurovasculare au semnificație statistică la pacienții din studiul nostru.

Concluzia este că nici una dintre comorbiditățile asociate nu influențează în final rezultatul reabilitării peniene. Analizând acest rezultat el este logic pentru că noi urmărim rezultatele tratamentului de reabilitare peniană într-un lot cu anumite comorbidități, comorbidități prezente de la început. Astfel scorul SHIM care ne arată gradul disfuncției erectile se corelează în mod clar cu patologia asociată, această corelare regăsindu-se în valoarea scorului de la prima vizită, în preoperator. Dar modificarea scorului SHIM și implicit al gradului de disfuncție erectilă în postoperator, adică la vizita 2, comparativ cu vizita 1, nu se mai corelează cu patologia asociată ci se datorează intervenției chirurgicale de excizie a prostatei și veziculelor seminale, intervenție care este singurul factor ce deteriorează viața sexuală în intervalul dintre vizita 1 și vizita 2. Țelul tratamentului de reabilitare peniană este de a aduce valoarea SHIM cât mai aproape de valoarea inițială, preoperatorie. Prin urmare și în cele 6 luni de tratament, care includ vizitele 3 și 4, comorbiditățile pacientului există, dar sunt prezente încă de la începutul studiului, deci nu vor influența tratamentul de reabilitare peniană atâta timp cât acesta urmărește restabilirea funcției sexuale din momentul preoperator și nu normalizarea funcției sexuale.

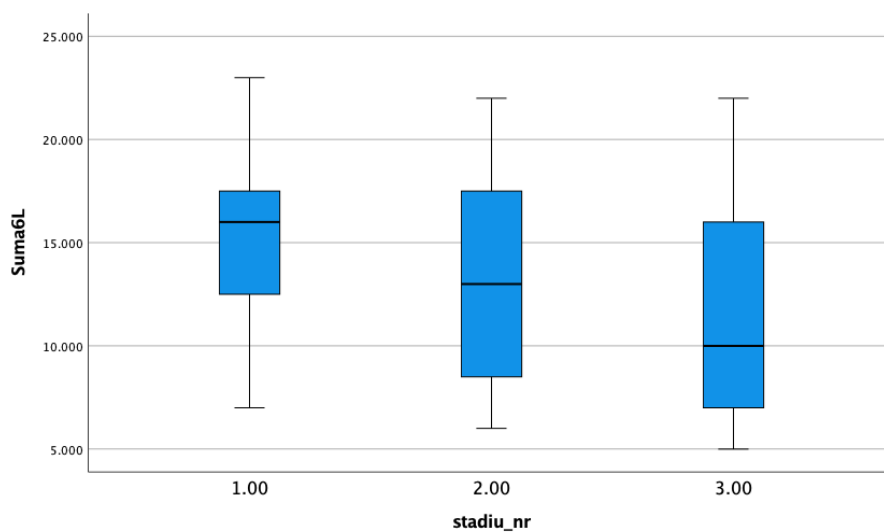
Din analiza statistică în care stadiul T2a, T2b și T2c sunt 1,2 și respectiv 3 și grupurile de risc mic, mediu și mare sunt numerotate cu 1, 2 și respectiv 3 rezultă că atât stadiul bolii cât și grupul de risc nu au valoare statistică în obținerea rezultatului final. (Tabel 9)

Multivariate Testsa							
Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared
time	Pillai's Trace	.502	34.907b	3.000	104.000	<.001	.502
	Wilks' Lambda	.498	34.907b	3.000	104.000	<.001	.502
	Hotelling's Trace	1.007	34.907b	3.000	104.000	<.001	.502
	Roy's Largest Root	1.007	34.907b	3.000	104.000	<.001	.502
time * faraNS	Pillai's Trace	.307	15.364b	3.000	104.000	<.001	.307
	Wilks' Lambda	.693	15.364b	3.000	104.000	<.001	.307
	Hotelling's Trace	.443	15.364b	3.000	104.000	<.001	.307
	Roy's Largest Root	.443	15.364b	3.000	104.000	<.001	.307
time * stadiu_nr	Pillai's Trace	.015	.512b	3.000	104.000	.675	.015
	Wilks' Lambda	.985	.512b	3.000	104.000	.675	.015
	Hotelling's Trace	.015	.512b	3.000	104.000	.675	.015
	Roy's Largest Root	.015	.512b	3.000	104.000	.675	.015
time * risc_nr	Pillai's Trace	.016	.564b	3.000	104.000	.640	.016
	Wilks' Lambda	.984	.564b	3.000	104.000	.640	.016
	Hotelling's Trace	.016	.564b	3.000	104.000	.640	.016
	Roy's Largest Root	.016	.564b	3.000	104.000	.640	.016
time * Tratament	Pillai's Trace	.470	30.694b	3.000	104.000	<.001	.470
	Wilks' Lambda	.530	30.694b	3.000	104.000	<.001	.470
	Hotelling's Trace	.885	30.694b	3.000	104.000	<.001	.470
	Roy's Largest Root	.885	30.694b	3.000	104.000	<.001	.470

a Design: Intercept + faraNS + stadiu_nr + risc_nr + Tratament
 Within Subjects Design: time
 b Exact statistic

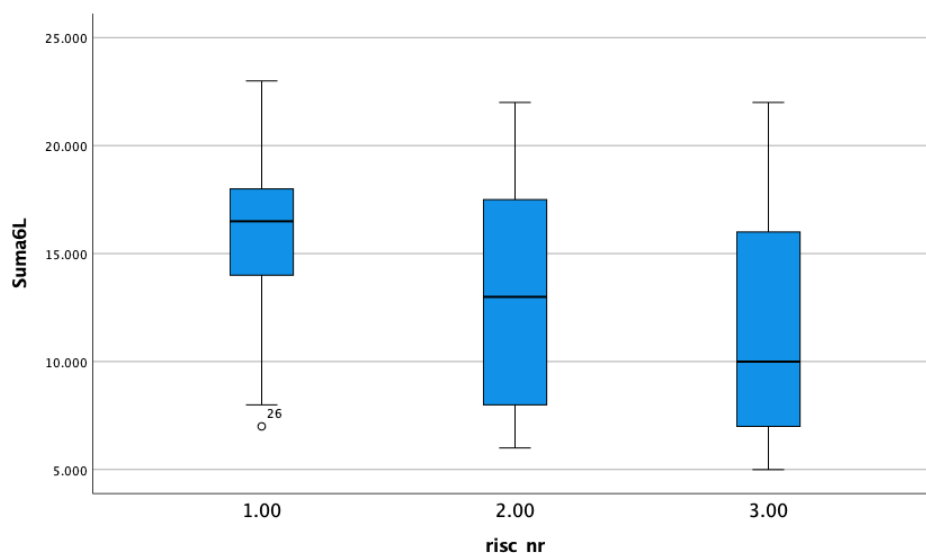
Deși nu influențează statistic rezultatul observăm că, cu cât stadiul este mai mare rezultatele la 6 luni de tratament pentru tot lotul sunt mai proaste.

Fig.1: Evoluția SHIM după 6 luni de tratament în funcție de stadiul bolii (1= T2a, 2= T2b, 3=T2c)



Același lucru se observă și pentru grupele de risc: cu cât riscul este mai mare rezultatele la 6 luni de tratament pentru tot lotul respectiv sunt mai proaste.

Fig 2: Evoluția SHIM după 6 luni de tratament în funcție de grupul de risc (1= risc scăzut, 2= intermediar, 3= crescut)



Acest lucru poate fi explicat prin faptul că la pacienții cu risc mai mare și stadiul bolii mai înaintat nu am realizat și prezervarea bandeletelor neurovasculare în cadrul intervenției chirurgicale, operația având în primul rând obiectiv oncologic, riscul ca pacientul să nu fie ”tumor free” în urma prostatectomiei fiind mai mare în stadiile avansate și la pacienții în grupa de risc crescut.

În concluzie, **obiectivul principal al lucrării** a fost atins: **asocierea la Tadalafil 5 mg zilnic cu Vitaros cremă la nevoie**, înaintea fiecărui contact sexual, **crește recuperarea DE din preoperator de 3,55 ori** mai mult comparativ cu monoterapia.

În privința tipului de operație observăm că valoarea **SHIM** în lotul de pacienți **operați laparoscopic** este **mai mare** decât cea din lotul pacienților **operați deschis**, dar **diferența nu este semnificativă statistic**. Prin urmare **tipul intervenției chirurgicale nu afectează recuperarea funcției sexuale**.

O altă concluzie importantă în afară de cea referitoare la superioritatea terapiei combinate versus monoterapie este aceea că **scorul SHIM, atât cel obținut după 3 luni de tratament, cât și cel de la sfârșitul studiului (după 6 luni de tratament) este mai bun la pacienții la care s-a realizat prezervarea bandeletelor neurovasculare** decât la cei la care acest lucru nu s-a realizat, **iar diferența este semnificativă statistic**. Având în vedere relația

fiziologică a tehnicii de nerve sparing asupra DE era de așteptat impactul asupra prezervării DE din preoperator (OR 3,23, 95% CI: 1,82-5,737) – **cu cât prezerv uni sau bilateral cresc recuperarea de 3,23 ori.**

În privința influenței comorbidităților asupra reabilitării peniene testarea multivariabilă realizată ulterior ne-a dus la concluzia că niciuna dintre **comorbiditățile asociate nu influențează în final rezultatul reabilitării peniene.** De asemenea, nici **stadiul bolii** și nici **grupul de risc nu** prezintă semnificație statistică pentru reabilitarea peniană.

În literatura de specialitate am găsit un singur studiu referitor la tratamentul cu Vitaros (alprostadil topic) pentru reabilitarea peniană după prostatectomia radicală (studiu realizat pe un lot de 74 de pacienți cu prostatectomie radicală asistată robotic, fără prezervarea bandetelor neurovasculare) și niciunul cu asocierea tadalafil plus alprostadil topic. Studiul nostru este **primul care propune această asociere pentru tratamentul de reabilitare peniană** și o compară cu tratamentul cu tadalafil 5 mg zilnic (monoterapie).

Există o serie de **limitări ale studiului** nostru printre care durata de tratament de doar 6 luni, în condițiile în care știm că o durată ideală ar fi fost de 18 – 24 de luni, dar ar fi fost imposibil din punct de vedere economic să susținem acest studiu pentru o perioadă atât de lungă în condițiile în care și această perioadă de 6 luni a reprezentat o provocare. Din păcate în țara noastră sistemul de asigurări de sănătate nu poate susține prin compensare tratamentul de reabilitare peniană, cel puțin parțial. Pe de altă parte durata tratamentului de reabilitare peniană în diferite studii pleacă de la 3 luni, deci 6 luni este o perioadă corectă din punct de vedere științific.

Un alt lucru pe care l-am dorit, dar nu am reușit să-l realizăm, a fost implicarea psihoterapiei în tratamentul de reabilitare peniană. Cred că rezultatele ar fi fost mai bune dacă asociam psihoterapia tratamentului de bază, pentru că în studiul nostru au fost incluși pacienți care au fost afectați atât de trauma legată de diagnosticul de cancer, precum și de trecerea printr-o intervenție chirurgicală majoră.

Nu am introdus în designul studiului perioadă de washout deoarece rezultatele din literatură arată că tratamentul de reabilitare peniană cu inhibitori de PDE 5 își pierde eficiența după perioada de washout, acesta fiind motivul pentru care am setat altfel designul și obiectivele studiului. De asemenea, la sfârșitul perioadei de studiu majoritatea pacienților cu rezultate bune la tratament au dorit să continue tratamentul, neacceptând ideea de washout. Introducerea perioadei de washout ar fi însemnat iesirea lor din studiu, precum și a altor

pacienți ce nu doreau continuarea din alte motive, ceea ce ar fi afectat dimensiunea lotului de pacienți și implicit calitatea statistică a rezultatelor obținute.

Rezultatele studiului nostru au fost destul de convingătoare, deși ghidurile celor mai importante societăți din acest domeniu nu menționează superioritatea unui tratament. Suntem interesați pe viitor de rezultatele, din acest punct de vedere, ale prostatectomiei radicale asistată robotic, metodă aflată la început de drum în țara noastră. Rămânem ancorați în acest domeniu, al medicinei sexualității și deși știm că, în momentul de față, ghidurile celor mai importante societăți uro-andrologice (European Association of Urology, American Urological Association și European Society for Sexual Medicine) nu evidențiază superioritatea vreunui tratament sau a unei molecule specifice asupra altora, dorim să investigăm posibilități noi de tratament pentru reabilitarea peniană.

Vorbind despre aceste *opțiuni* ce se întrevăd *pentru viitor* trebuie spus că primul tratament în reabilitarea peniană a fost reprezentat de injecțiile intracavernoase cu alprostadil. Se pare că viitorul este legat de injecțiile intracavernoase. Există în acest moment studii clinice ce evaluează eficiența injecțiilor intracavernoase cu celule mononucleare din măduva osoasă (BM-MNCs, bone marrow- mononuclear cells). Aceasta este o populație heterogenă de celule care include celule stem mezenchimale, celule endoteliale progenitoare și celule stem hematopoietice. Primele rezultate par promițătoare.

O altă modalitate de tratament ar putea fi terapia extracorporeală cu unde de șoc de intensitate redusă (low-intensity extracorporeal shock wave therapy, Li-ESWT). Această terapie facilitează apariția microtraumatismelor celulare care stimulează eliberarea de factori angiogenici și eventual apariția neo-vascularizației în țesutul tratat.

A treia posibilitate de viitor tratament mai puțin investigată deocamdată, constă în injecțiile intracavernoase cu plasmă bogată în trombocite (PRP, Platelet-Rich Plasma). Se presupune că efectul angiogenic, vasculogenic și regenerativ al PRP ar putea fi util în tratamentul DE. Ne propunem să studiem această a treia variantă, respectiv injecțiile intracavernoase cu PRP, care ar putea fi unul dintre tratamentele viitorului, inclusiv pentru reabilitarea peniană a pacienților cu prostatectomie radicală.