

## Exploring the Potential Role of Neuromodulatory Drugs in Radical Prostatectomy Patients

J Androl 2009;30:377–383; DOI: 10.2164/jandrol.108.006866

JOHN P. MULHALL

Sexual & Reproductive Medicine Program, Urology Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York.

Correspondence to: Dr John P. Mulhall, Department of Surgery, Urology Service, 525 E 68th St, New York, NY 10021 (e-mail: [mulhalj1@mskcc.org](mailto:mulhalj1@mskcc.org)).

Since the introduction of the nerve-sparing radical prostatectomy (RP), potency preservation rates of between 20% and 90% have been reported. It is irrefutable that the nerve-sparing status of an RP is predictive of recovery of erectile function. Bilateral nerve sparing is associated with superior spontaneous and oral therapy-assisted recovery of erectile function compared to unilateral nerve sparing, which in turn is more likely to lead to functional erections than non-nerve-sparing surgery. Neural regeneration is the mechanism by which erectile function improves over time following RP. Although the degree of neural trauma that occurs intraoperatively is a determinant of longterm recovery of neural function, biological factors involved in neural regeneration are likely important determinants of the completeness of neural recovery. Furthermore, these biological factors are likely a major reason for the inter-individual variation in recovery of erectile function after this operation. Recently, the development of rat models of cavernous nerve injury has facilitated the study of neuroprotective and neuroregenerative agents. This paper reviews the current knowledge on pharmacological neuromodulation as it pertains to the radical pelvic surgery patient. The animal evidence is highly supportive of such agents having a positive impact on erectile function recovery after RP. Human trial data are awaited.

### L'esplorazione del ruolo potenziale dei farmaci neuromodulatori nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale

Sin dall'introduzione della prostatectomia radicale (RP) con conservazione dei nervi, viene riportata la frequenza della preservazione della potenza tra il 20% e il 90%. E' inconfutabile che lo stato di conservazione dei nervi in una RP è predittivo del recupero della funzione erettile. La conservazione bilaterale dei nervi è associata con ad un superiore recupero della funzione erettile spontaneo o assistita da terapia in confronto alla conservazione dei nervi monolaterale, che a sua volta porta più facilmente a erezioni funzionali che non la chirurgia senza conservazione dei nervi. La rigenerazione neurale è il meccanismo con il quale la funzione erettile migliora nel tempo a seguito di RP. Sebbene il grado del trauma neurale che avviene intraoperativamente sia il determinante per il recupero a lungo termine della funzione neurale, i fattori biologici coinvolti nella rigenerazione neurale sono altrettanto importanti per il completamento della ricostruzione neurale. Inoltre, questi fattori biologici sono anche la ragione maggiore delle variazioni inter-individuali nel recupero della funzione erettile dopo tale operazione. Recentemente, lo sviluppo sul topo di modelli di lesione dei nervi cavernosi ha facilitato lo studio degli agenti neuroprotettivi e neuroregenerativi. Questo lavoro riesamina le correnti conoscenze della neuromodulazione farmacologica nella loro pertinenza per i pazienti sottoposti a chirurgia pelvica radicale. Le evidenze nell'animale supportano fortemente il fatto che tali agenti abbiano un positivo impatto sul recupero della funzione erettile dopo RP. Sono attesi dati sperimentali sugli uomini.

**Il commento** - Il problema del deficit erettile dopo un intervento di asportazione radicale della prostata rimane una questione che ancora ha poche soluzioni o ha soluzioni precarie. L'analisi degli autori cerca di fare il punto della situazione, soprattutto dopo l'introduzione della conservazione dei nervi pelvici e in particolare dei nervi cavernosi che fiancheggiano la prostata per raggiungere i corpi cavernosi. Dobbiamo sottolineare che tale tecnica non è applicabile quando lo stato infiammatorio e congestizio pelvico sia consistente o quando l'espansione tumorale abbia coinvolto lo spazio pelvico periprostatico... in pratica almeno una volta su due. Quando applicabile non sempre lo è bilateralmente. Quando è applicabile sempre intervengono fattori infiammatori legati alla manovra chirurgica e alla reazione cicatriziale post-chirurgica che portano a lesione della rete nervosa pelvica e in particolare dei nervi cavernosi. L'analisi degli autori pone in evidenza quanto sperimentato nei modelli animali in relazione a alla riduzione della reazione immunitaria infiammatoria con agenti farmacologici (immunomodulatori vari) e che promette di dare buoni risultati di rigenerazione e protezione della rete nervosa coinvolta. Tuttavia nell'uomo non ci sono ancora significativi studi e quei pochi esistenti non hanno una solida capacità dimostrativa di efficacia a medio e lungo termine, nel senso che se anche alcuni effetti utili sono stati ottenuti con l'impiego degli inibitori della PDE5, questi non si mantengono nel tempo e comunque in realtà non sono sostanzialmente differenti da quanto spontaneamente il paziente riesce a recuperare. Dobbiamo sottolineare, in accordo con gli autori, che i pazienti sottoposti a RP spesso se non sempre sono sottoposti a terapia antiandrogenica che porta a

numerosi danni alla struttura e funzione dei neuroni che devono liberare il NO, delle cellule muscolari lisce responsabili della gestione dei flussi del sangue nei corpi cavernosi, delle cellule endoteliali responsabili della struttura e funzione della rete vascolare dei corpi cavernosi. Infine che la questione del deficit erettile è altresì legata ai fattori metabolici, tossici e emozionali che spesso in tali persone sono presenti e si acuiscono e che quindi ridurre tutto il problema solo alla preservazione e rigenerazione dei nervi cavernosi è una semplificazione eccessiva e che a nessun reale risultato positivo potrà mai portare.