

# Trattamento dell'Induratio Penis Plastica



## Faculty

- Edoardo S. Pescatori (Direttore), [edopes@alice.it](mailto:edopes@alice.it) - Modena
- Matteo Paradiso, [mparadiso@asl.at.it](mailto:mparadiso@asl.at.it), - Asti
- Gianni Paulis, [paulisg@tiscali.it](mailto:paulisg@tiscali.it), - Albano Laziale
- Luigi Rolle, [luigi.rolle@unito.it](mailto:luigi.rolle@unito.it), - Torino



**Direttore: Edoardo Pescatori**

## INDICE

	pagina
Epidemiologia	2
Eziopatogenesi	3
Correlati clinici di IPP	3
Valutazione del grado di curvatura	4
Indagini per stadiazione	5
Fasi della malattia	6
<b>TERAPIE</b>	
Terapie non chirurgiche: mediche e fisiche	7
Terapie chirurgiche: Linee guida	9
Aspetti medico-legali	10
Chirurgia non protesica 1. Accorciamento	10
Chirurgia non protesica 2. a. Allungamento	11
Chirurgia non protesica 2. b. Allungamento reale del pene	11
Fattori prognostici per comparsa di DE postoperatoria	13
Chirurgia protesica focus: il paziente difficile con pene retratto da IPP	14
Preparazione del paziente: stretching	14
Rischi della chirurgia di allungamento con protesi	15
Incisioni rilascianti su protesi	15
Gestione intra-postoperatoria del paziente protesizzato	16
Bibliografia	17

L' **Induratio Penis Plastica**, o "**Malattia di La Peyronie**" è una malattia del tessuto connettivo che coinvolge la tunica albuginea dei corpi cavernosi del pene ed è caratterizzata da una placca infiammatoria che diviene progressivamente sempre più fibrosa ed anelastica.

## Epidemiologia

Diversi studi indicano una PREVALENZA negli uomini adulti tra il 3,2 e il 13,1% [1-4]  
E' stato riportato che l'incidenza di IPP dopo prostatectomia radicale è del 15,9% [5]

## Eziopatogenesi

**Ipotesi genetica:** ci sono relazioni che associano questa condizione e la malattia ossea di Paget, con la M. di Dupuytren e con specifici sottotipi-HLA. e' molto probabile che una certa % di uomini risponda alle sollecitazioni meccaniche e ed ai traumi micro-vascolari della tunica albuginea con una risposta cicatriziale aberrante ed iperattiva.

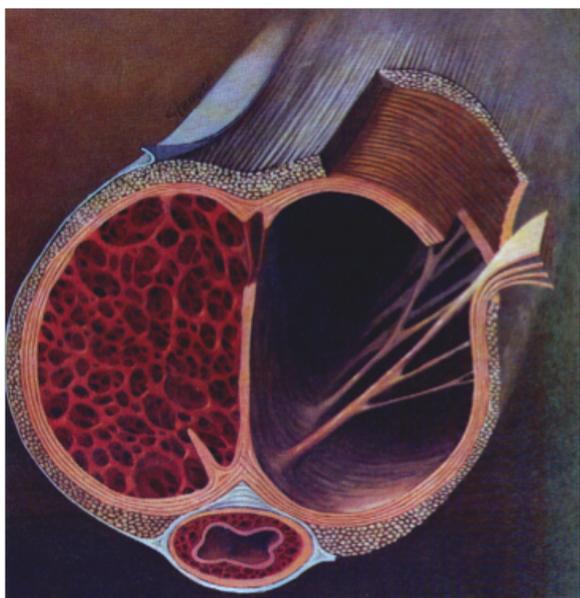
In poche parole esisterebbe una sottopopolazione il quale background genetico è tale che vi sarebbe una predisposizione genetica allo sviluppo delle placche di Peyronie.

### Ipotesi autoimmunitaria

Studi su pazienti con M.Peyronie hanno riscontrato una componente autoimmune:

alterazioni dell'immunità cellulo-mediata , presenza di markers di malattia autoimmune , livelli sierici superiori ai normali di anticorpi anti-elastina [6, 7]

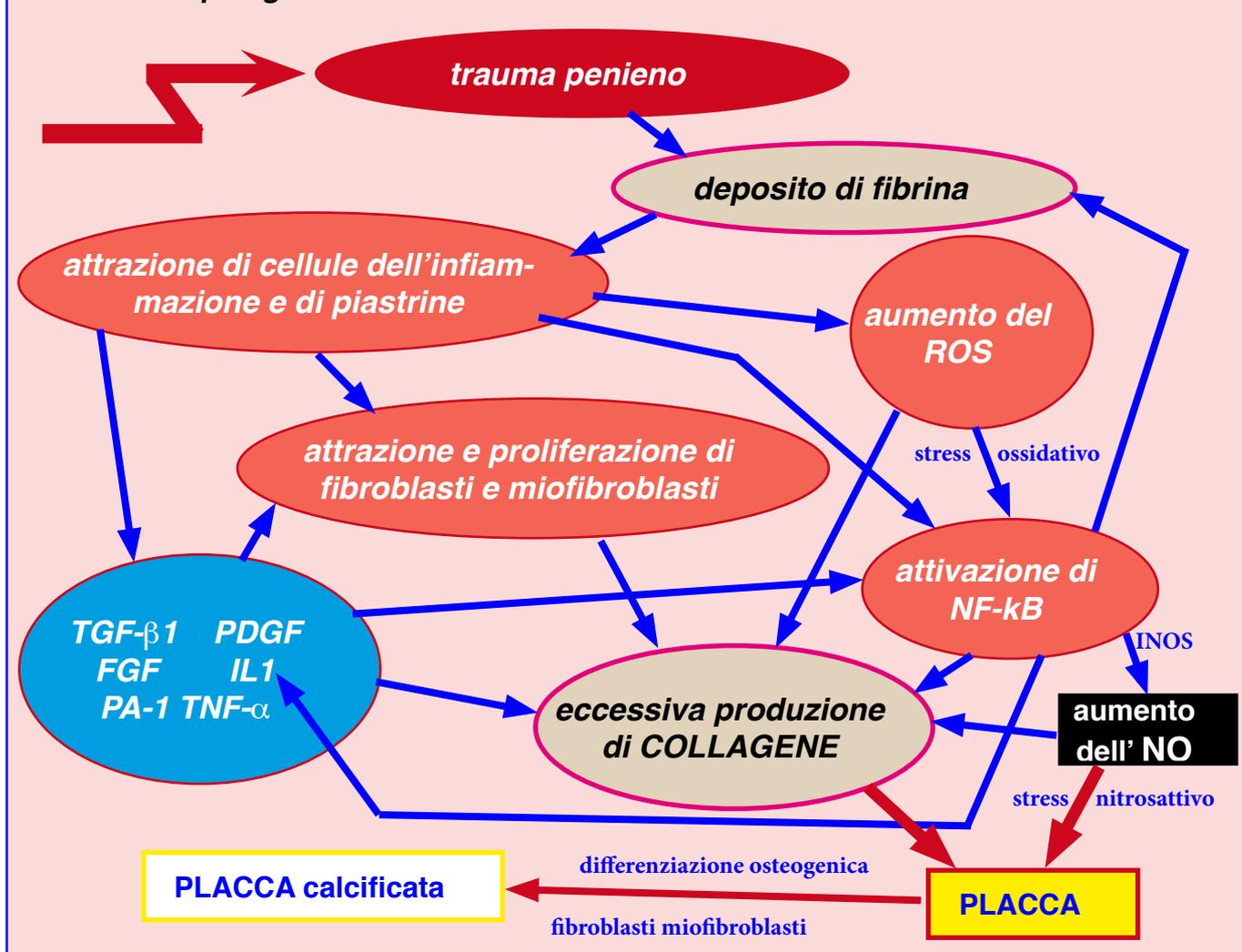
### Ipotesi di eziologia traumatica



Il traumatismo durante il coito non deve essere necessariamente violento, è sufficiente una semplice trazione ripetuta più volte sulle fibre della Tunica Albuginea nel corso dei rapporti sessuali.

La pressione esterna sul pene rigido causa uno **slaminamento** delle fibre stesse, determinando una lesione dei piccoli vasi sottotunicali con la formazione di un microematoma all'interno della tunica albuginea

## Meccanismo patogenetico dell'Induratio Penis Plastica



Inflammatione come risultato di un trauma e non come causa della malattia [8-11]

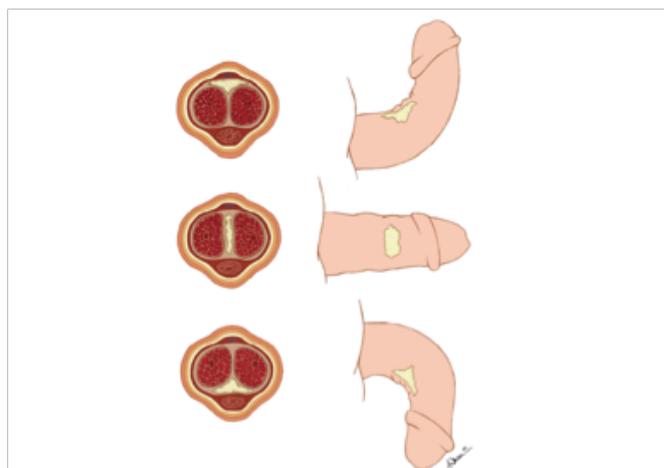
### Altre condizioni predisponenti:

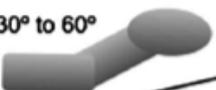
Condizioni associate ad aumentato stress ossidativo (es. malattie infiammatorie croniche)

- Diabete
- Ipogonadismo
- Fumo
- L'età giovanile
- Traumatismi del pene
- Incurvamento congenito del pene
- Ridotta rigidità peniena

## Correlati clinici

- Placca peniena più o meno palpabile
- Dolore penieno (65%)
- Incurvamento penieno (81%)
- Disfunzione erettile associata (40%)



Comparison group	Reference group	Unadjusted Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio* (95% CI)
 < 30°		1.0 (Ref)	1.0 (Ref)
 30° to 60°		1.4 (0.7, 2.9)	0.83 (0.3, 2.4)
 >60°		<b>6.0 (3.0, 12.1)</b>	<b>3.2 (1.1, 9.7)</b>

All'analisi multivariata l'unico fattore predittivo di disabilità risultava essere la CURVATURA, ed in particolare curvatura maggiore di 60° [12]

## Valutazione del grado di curvatura

Idealmente si misura direttamente, mediante erezione indotta. Si è però visto che alla valutazione anamnestica solo il

- 49% ha valutato correttamente la curvatura,
- 35% l'hanno sottostimata, anche di 15°,
- 16% l'anno sovrastimata, anche di 15° [13]

In particolare, I soggetti con curvatura maggiore ed erezioni ipovalide tendono a sottostimare l'entità della curvatura.

E' peraltro diffusa l'autofotografia secondo Kelami [14]

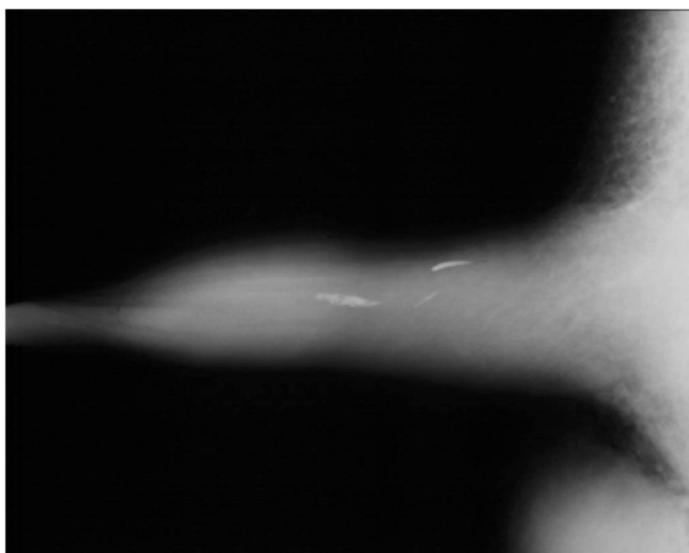


## Indagini per stadiazione

- Ecografia peniena dinamica con studio eco-color-doppler  
(sede placca, volume, ecogenicità, grado dell'incurvamento, studio vascolare-funzione erettile)



- Rx-Diretta Pene con tecnica a raggi molli Raggi X con una lunghezza d'onda superiore a 0,1 nm Per una migliore visualizzazione delle calcificazioni

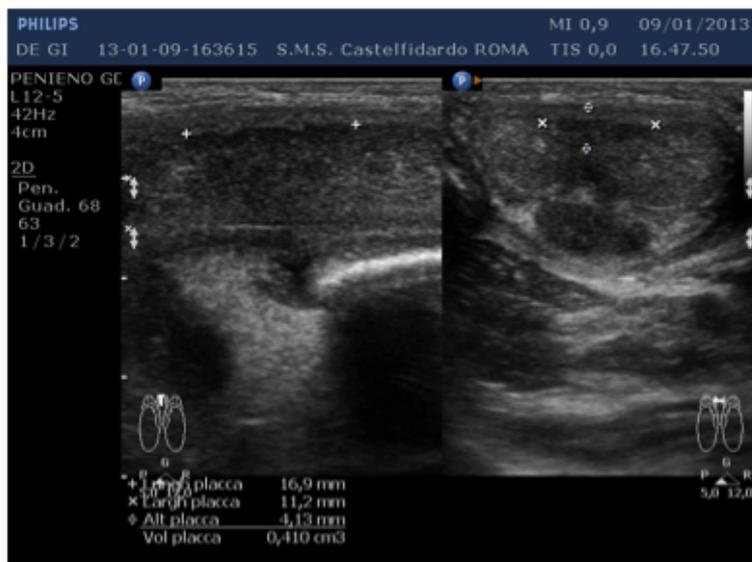


- Questionario IIEF (Indice Internazionale della Funzione Erettile -15 domande)
- Questionario PDQ <http://www.auxilium.com/PDQ> per autocompilazione, misura in 15 domande l'impatto e la gravità dell'IPP in tre domini: difficoltà ad avere rapporti, dolore durante l'erezione, disagio per la condizione **[15]**

## Fasi della malattia: 1. evoluzione della placca

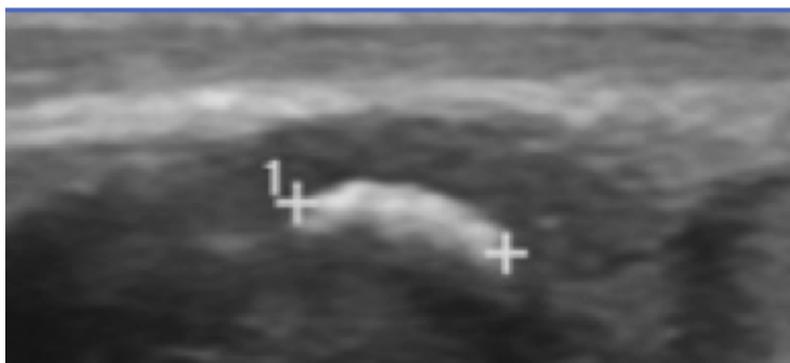
### ✧ Fase iniziale: placca ipoecogena e/o isoecogena

Placca più o meno palpabile e che all'ecografia corrisponde ad una zona più o meno "scura" a causa della presenza di una fase infiammatoria iniziale (edema, richiamo di cellule infiammatorie, macrofagi etc.)



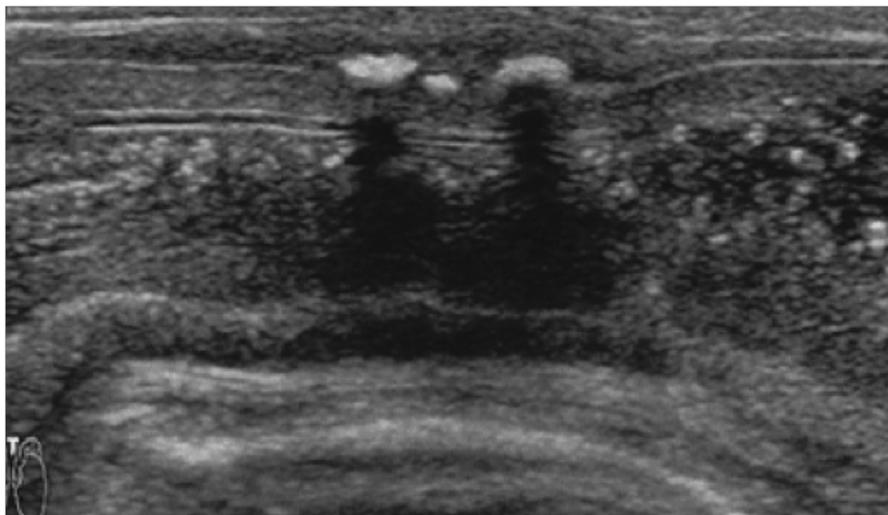
### ✧ Fase florida: placca iperecogena

Il processo infiammatorio è andato avanti ed i fibroblasti hanno prodotto un accumulo di collagene con relativa fibrosi e quindi iperecogenicità



### ✧ Fase florida avanzata: placca calcifica

Il processo infiammatorio è andato avanti ed i fibroblasti e i miofibroblasti hanno subito una trasformazione in senso osteogenico. La calcificazione si verifica nel 30% circa dei casi. La placca calcifica può comunque coesistere con zone circostanti iperecogene (fibrose) o addirittura ipoecogene. Nella maggior parte dei casi la placca calcifica, quando sono coesistenti zone adiacenti ipoecogene o isoecogene, non è sinonimo di fine della malattia [16-18].



✳ **Fase molto avanzata** (“spenta” placca completamente calcifica)

La calcificazione della placca di IPP deriva da una differenziazione osteogenica dei fibroblasti e/o dei miofibroblasti

## Fasi della malattia: 2. fase attiva vs stabilizzata

### Malattia in fase ATTIVA [19-20]

- **EAU**= recente esordio sintomatologia, dolore con l’erezione, recente modifica curvatura; stabilizzazione  $\leq$  3 mesi.
- **Ralph, Levine et al**= stabilizzazione  $\leq$  6 mesi.

# Terapie

## Terapie non chirurgiche mediche e fisiche

Pazienti con IPP in fase attiva - evolutiva dovrebbero essere sempre trattati con una **terapia medica** fino a quando la malattia non si stabilizza e per un periodo minimo di almeno 6 mesi [21].

### ✳ **Ruolo del fattore trascrizionale NF-kB nel “Razionale” terapeutico della IPP**

NF-kB= “nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells” = Fattore nucleare trascrizionale delle cellule B

Il Fattore di trascrizione NF-kB è una proteina complessa che regola l’espressione di geni che codificano citochine, chemochine, fattori di crescita, molecole di adesione cellulare, alcune proteine della fase acuta. Si ritrova anche in varie condizioni patologiche. Si genera, pertanto, attraverso un meccanismo a feedback positivo, un loop infiammatorio che si auto-amplifica nella placca e crea una condizione di stress ossidativo che cronicizza insieme alla malattia.

Gli Antiossidanti inibiscono l’ NF-kB (bloccando a monte la segnalazione che conduce alla fosforilazione della protein-chinasi I-kB ) ostacolando l’arrivo del segnale di trasduzione al nucleo

### **Sostanze che inibiscono il fattore NF-kB**

- Procianidine
- Apigenina (anche in Propoli e Damiana)
- Resveratrolo

- Daidzeina (anche in Soja)
- Quercetina
- Malvidina
- Epigallotechina gallato
- Teaflavina
- Delfinidina (antocianidina)
- Britanina (fiori di Inula japonica)
- Licopene
- Boswellia
- Propionyl-L-carnitina
- Anacardium occidentale (frutto africano)
- Caffeina
- CAPE – fenitil-estere dell'acido caffeico (nella Propoli)
- Crisina (nella Propoli)
- Coenzyma Q10
- Silimarina(Silibinina)
- Sophora (S.flavescens, S.japonica)
- Tribulus terrestris
- Alga Ecklonia Bicyclis
- Biovis
- Ginkgo biloba
- Vitamina E
- Pentossifillina

... *tuttavia esistono altre sostanze che inibiscono il fattore NF-kB :*

- Anti-ipertensivi:                    -Ace-Inibitori = antagonisti dell'Angiotensina 1(ACE)  
  -Sartani = inibitori dei recettori per l'Angiotensina 2

#### ✳ **COLLAGENASI** (Clostridium histolyticum)

Meccanismo d'azione:

*enzima in grado di degradare le varie componenti del Collagene*

negli USA e in Europa: (XIAPEX): studio multicentrico per valutare l'efficacia e la tollerabilità di Collagenasi di Clostridium histolyticum per Iniezione intra-placca.

Effetti collaterali : segnalati casi di rottura del c.c nel sito di iniezione (Gelbard MK, 1985 J Urol.)

Nell'ultimo Trial Internazionale- Xiaflex [22]: 6 eventi avversi gravi

3 rotture dei c.cavernosi + 3 ematomi (4 di questi risolti chirurgicamente)

#### ✳ **IONTOFORESI**

Si tratta di una terapia fisica esterna non invasiva che permette al farmaco utilizzato di penetrare all'interno dei corpi cavernosi senza utilizzare aghi o altri mezzi invasivi.

Levine ed Estrada [23] nel 2003 hanno definitivamente dimostrato l'efficacia della ionoforesi dopo avere misurato le concentrazioni di Verapamil nella albuginea di pazienti operati chirurgicamente per IPP e trattati precedentemente con ionoforesi (Verapamil).

Il lavoro ha dimostrato elevate concentrazioni del farmaco nella placca dopo l'utilizzo della ionoforesi (con l'uso del Verapamil)

#### ✳ **STRATEGIE TERAPEUTICHE EMERGENTI**

La terapia migliore è quella MULTIMODALE dove le varie sostanze lavorano sinergicamente per ottenere il massimo del risultato terapeutico.

Dal momento che la Malattia di La Peyronie è una malattia cronica, andrebbero certamente evitate terapie a breve termine e incoraggiate invece terapie della durata di almeno 6 mesi con lo scopo di assicurare un sufficiente trattamento della malattia [24-31].

## ※ PENILE EXTENDER

Meccanismo d'azione: azione meccanica di continua trazione sulle strutture fasciali dei corpi cavernosi. Il dispositivo va utilizzato giornalmente per esercitare uno "stretching" del pene.

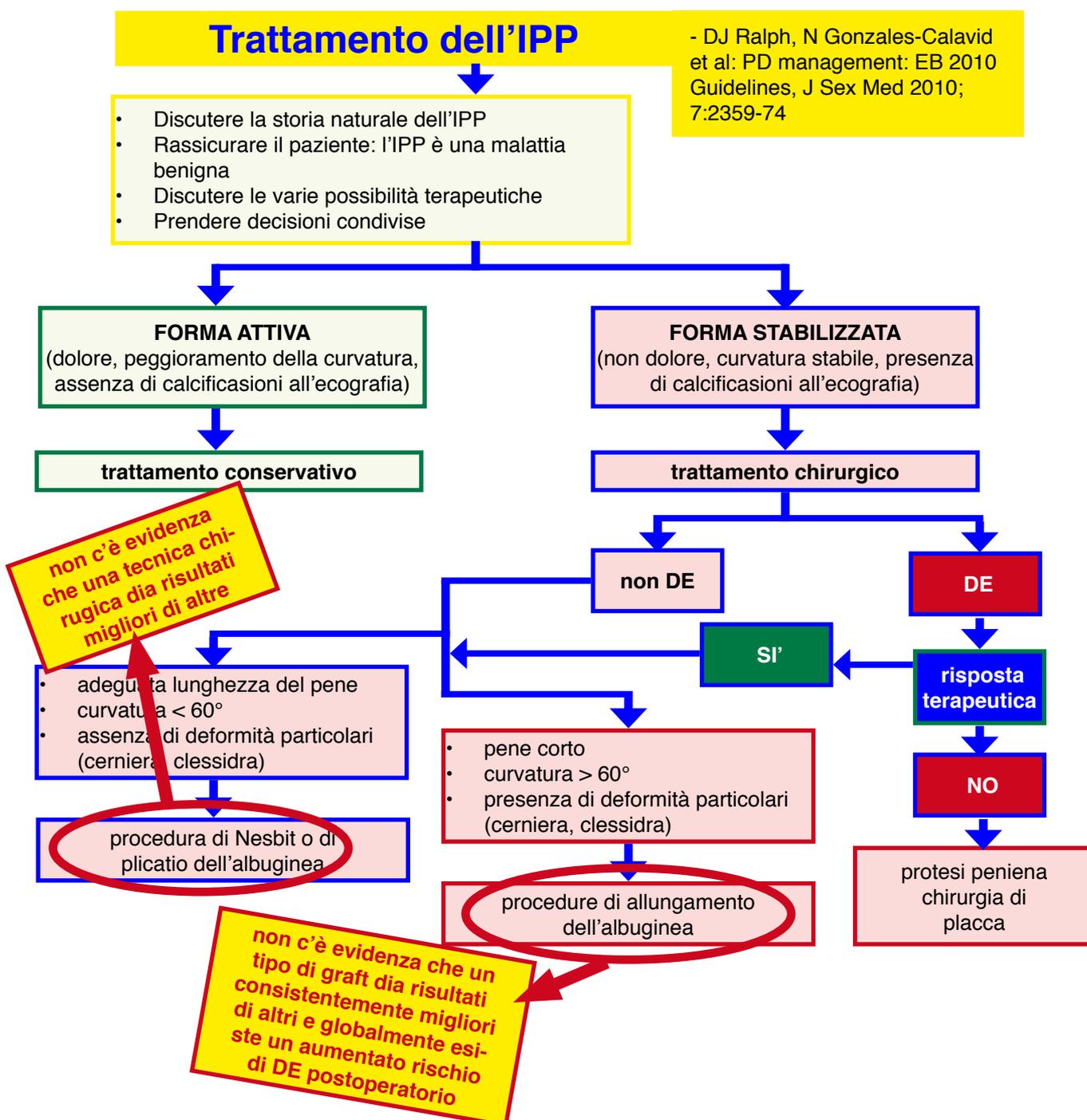
INDICAZIONE: Pazienti con curvatura peniena non superiore a 45-50 gradi

RISULTATI: Alcuni lavori [32-34] segnalano buoni risultati nel ridurre il grado di incurvamento da IPP.

※ **Vacuum-Device in corso di IPP:** E' utile ? sembrerebbe di no [35]

※ **ESWT come trattamento per IPP:** E' utile ? sembrerebbe di no [36].

## Terapie chirurgiche: linee guida



# Aspetti medico-legali

(consenso preoperatorio) nella chirurgia dell'I.P.P. [37]

- Ø Obiettivo realistico di “RADDRIZZAMENTO FUNZIONALE”: possibile **deformità residua** di CIRCA 20° (curvatura persistente o ricorrente è presente nel 6-10% dei casi post operatori)
- Ø Possibilità di ULTERIORE **perdita di lunghezza** (il pene con IPP nel 70-80% dei casi è già più corto), maggiore nelle plicature ma possibile anche con i graft
- Ø Possibilità di **minor rigidità** postoperatoria, raggiunge il 30% nei graft senza protesi, ma globalmente presente in >5% di tutti gli studi
- Ø **ipoestesia del pene**, può capitare nel 20% dei casi; solitamente transitoria, occasionalmente può compromettere l'orgasmo e l'eiaculazione.

## Chirurgia non protesica

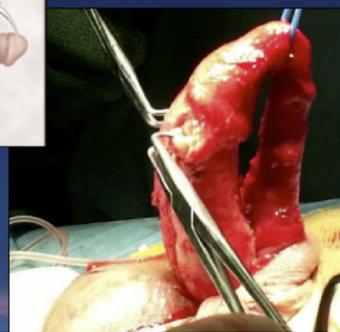
### 1. ACCORCIAMENTO

#### CORPOROPLASTICHE IN ACCORCIAMENTO

- VANTAGGI**
- Buona correzione della curvatura
  - Rare le complicanze (DE, anestesia del glande, recidive di curvatura)
- SVANTAGGI**
- Accorciamento dell'asta

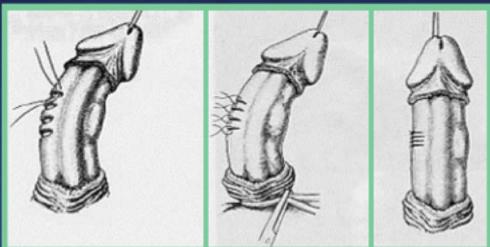


Tutte le corporoplastiche in accorciamento sono indicate per curvature non superiori a 60°



#### Tecnica di Nesbit

L'intervento prevede l'asportazione di ellissi di albuginea dal lato convesso del pene e successiva sutura delle breccie.

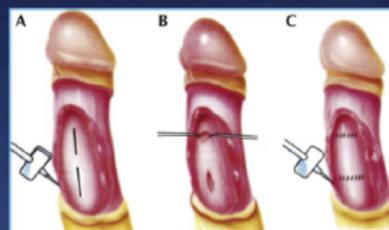


Si ottiene il raddrizzamento del pene con un modesto accorciamento

Nesbit 1965

Molte le modifiche di tecnica

#### Tecnica di Yachia

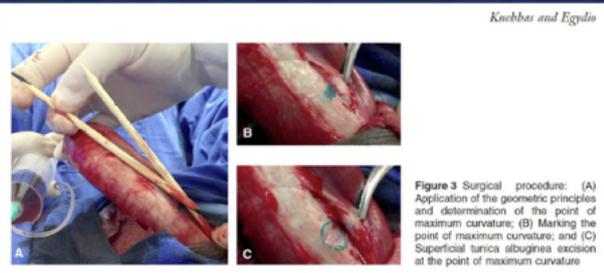


Incisione verticale della tunica albuginea con sutura trasversale

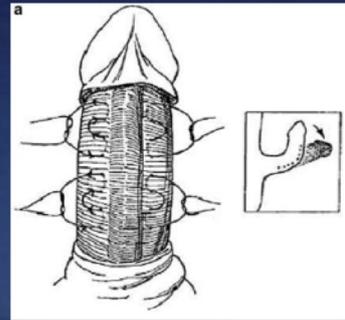
Yachia 1990

**STAGE technique**

L' intervento prevede l' asportazione di multiple piccole ellissi superficiali di albuginea dal lato convesso del pene e successiva sutura delle brecce.



Kuehler 2014

**Plicatura dell'albuginea**

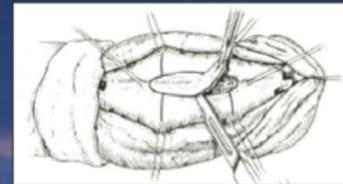
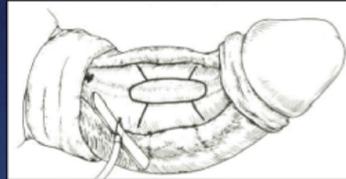
Essed Shroeder 1985

Gholami 2002

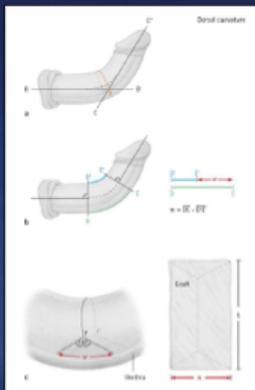
**2. a. ALLUNGAMENTO****CORPOROPLASTICHE  
IN ALLUNGAMENTO**

Asportazione di placca

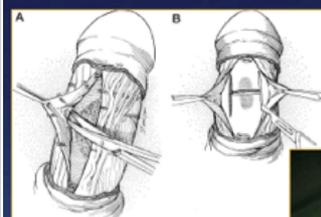
Sezione di placca

**VANTAGGI** • NON accorciamento dell'asta**Raddrizzamento del pene con chirurgia di placca**

Devine Horton 1974

**Incisione di P.Egydio**

Egydio 2002

**Incisione ad H**

Sampiao 1992

Lue 1998

**2. b. ALLUNGAMENTO reale del pene****Tecniche  
EXTRACAVERNOSE**

- penile traction
- sezione del legamento sospensore

**Tecniche  
CAVERNOSE**

- espansori cavernosi
- incisione della tunica albuginea

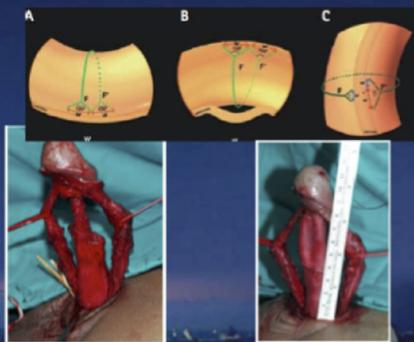
### Penile length and girth restoration in severe Peyronie's disease using circular and longitudinal grafting

Paulo H. Egydio, Franklin E. Kuehhas\* and Salvatore Sansalone\*

#### *Incisione circolare sec Egydio*



Egydio 2012



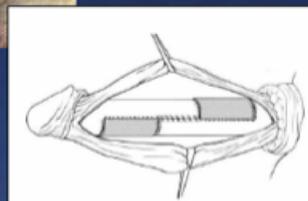
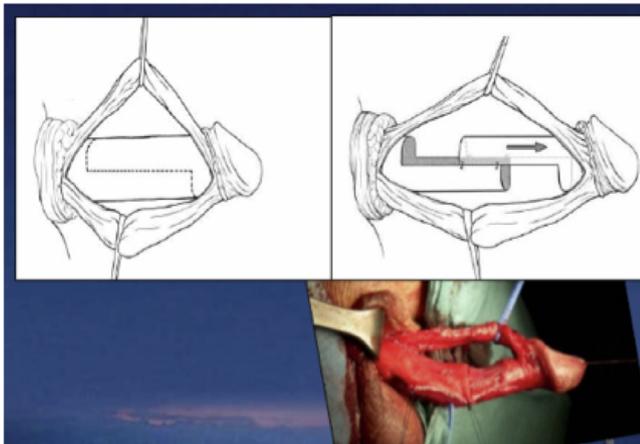
### A New, Innovative, Lengthening Surgical Procedure for Peyronie's Disease by Penile Prosthesis Implantation with Double Dorsal-Ventral Patch Graft: The "Sliding Technique"

Luigi Rolle MD, PhD\*, Carlo Ceruti MD, PhD, Massimiliano Timpano MD, Omidreza Sedigh MD, Paolo Destefanis MD, Elisa Galletto MD, Marco Falcone MD, Dario Fontana MD

Article first published online: 16 MAR 2012

DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02675.x

© 2012 International Society for Sexual Medicine



Il tessuto cavernoso verrà ricoperto con un innesto.

Si può ottenere un allungamento > 3 cm

## INNESTI

utilizzabili nella chirurgia dell'IPP.

### Innesti autologhi

- derma
- vene
- tunica albuginea
- tunica vaginale
- fascia temporale
- mucosa buccale

### Alloinnesti da cadavere

- pericardio
- fascia lata
- dura madre
- derma

### Xenoinnesti

- sottomucosa del tenue di suino
- pericardio bovino
- derma porcino

### Innesti sintetici

- Gore-Tex™
- Dacron™

## CORPOROPLASTICHE IN ALLUNGAMENTO

### VANTAGGI

- Correzione della curvatura senza accorciamento
- Allungamento

### SVANTAGGI

- Intervento più complesso
- Maggior percentuale di **DE** recidiva di curvatura a distanza dall'intervento

## COMPLICANZE

### della chirurgia dell'IPP

disfunzione erettile: da 5 a 53 %

recidiva di recurvatum: da 8 a 12%

L.A. Levine, S.M. Larsen: Surgery of Peyronie's disease, Asian J Androl, 2013, 15: 27-34.

Guidelines on  
**Penile Curvature**

**EAU**  
European  
Association  
of Urology

# Fattori prognostici per la comparsa di D.E. postoperatorio

La Disfunzione Erettile successiva a interventi di grafting senza protesi ha una prevalenza del **5-53%** [38]

## Ipotetici fattori prognostici per comparsa di DE post-op

- Età del paziente
- Condizioni generali (diabete, dislipidemia, ipertensione ...)
- Fumo
- Reperto Ecocolordoppler
- Dimensioni dell' innesto
- Tipo di intervento

Taylor 2012

### Indicazione CRITICA per grafting:

buona/ottima rigidità preoperatoria [39, 40]

...ma può non essere sufficiente: anche con selezione appropriata fino al 30% dei pazienti può sviluppare perdita di rigidità [38, 41, 42].

Mentre interventi "tipo-Nesbit" sono ragionevolmente affidabili come potenza post-op, in interventi di grafting la rigidità pre-op può non bastare a garantire una soddisfacente rigidità post-op, se non vengono considerati anche fattori emodinamici "Riserva di Potenza", e geometrici "Rapporto Lungh/Circonferenza".

### Fattori prognostici nella chirurgia non protesica dell'IPP:

#### a. EMODINAMICA

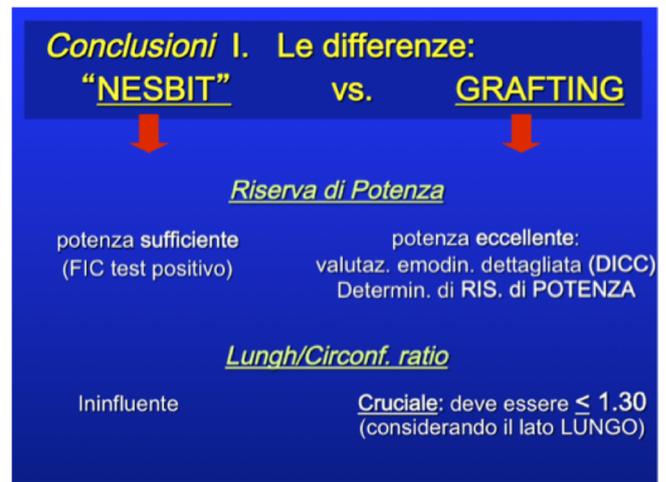
"nuovo" parametro= RISERVA DI POTENZA (in mmHg) [43]

Entità di **pressione intracavernosa** che il singolo paziente è in grado di sviluppare, **in eccesso** alla pressione soglia necessaria per sviluppare rigidità. Maggiore è la riserva di potenza, migliori sono le garanzie di successo del graft

#### b. GEOMETRIA PENIENA (Lunghezza/Circonferenza ratio) [44, 45]

Valore soglia di L/C Ratio per rigidità:

$$\frac{\text{LUNGHEZZA (pene in erezione)}}{\text{CIRCONFERENZA (pene in erezione)}} \geq 1,32$$



## Chirurgia protesica focus: il paziente difficile con pene retratto da IPP

**PREPARAZIONE DEL PAZIENTE:** stretching!!!

Come preparare il paziente

Patto di corresponsabilità: training intensivo

PIENA EREZIONE

STRETCHING

VOLUME

LUNGHEZZA

ELASTICITÀ

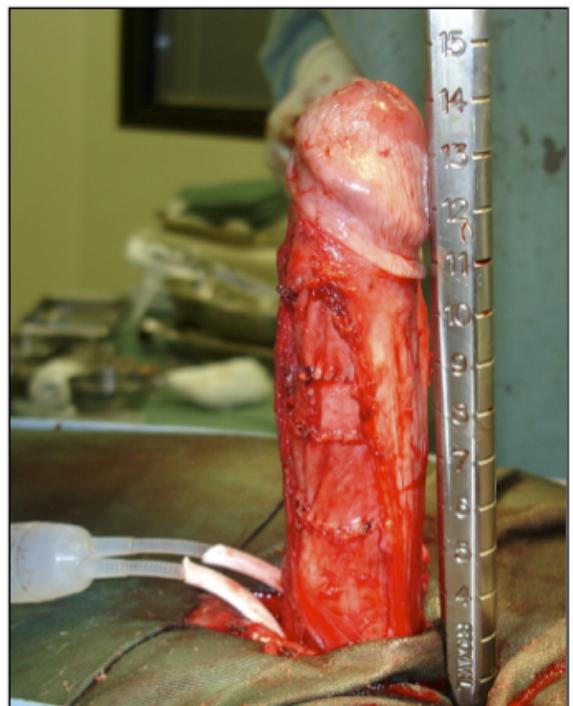
Ogni mattina a casa, l'importante è che cominci a fare **VACUUM EXERCISING**

**Aspettative irrealistiche:**

"WHAT YOU SEE IS WHAT YOU'LL GET": misurazione a pene stirato

PROTESI + LENGTHENING SURGERY

Permette Real gain in penile length: 4 cm



## RISCHI DELLA CHIRURGIA DI ALLUNGAMENTO CON PROTESI

### ISCHEMIA INFEZIONE EROSIONE

- Too much surgery
- Tempi operatori lunghi
- Tensione ischemica radiale
- Tensione ischemica apicale
- Circoncisione
- Distacco F.V.N.
- Contatto protesi / patch
- Ematomi



### Caratteristiche della chirurgia radicale di placca

- Chirurgia estrema da fuoriclasse, talentuosa, per eletti
- Altissimo rischio ischemico/erosivo !!!
- Controtendenza sulle esperienze degli ultimi anni (“chirurgia radicale” vs. “incisioni”)

TOO MUCH SURGERY

## INCISIONI RILASCIANTI SU PROTESI

European Urology  
European Urology 47 (2005) 223–229

**Soft Prosthesis Implant and Relaxing Albugineal Incision with Saphenous Grafting for Surgical Therapy of Peyronie's Disease: A 5-Year Experience and Long-Term Follow-Up on 145 Operated Patients**

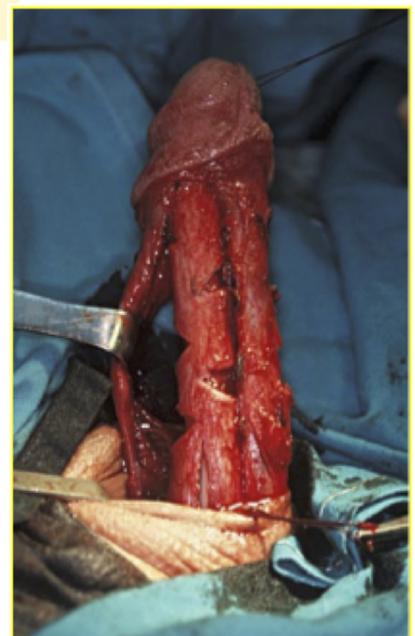
Edoardo Austoni\*, Fulvio Colombo, Ai Ling Romanò, Andrea Guarneri, Ioannis Kartalas Goumas, Alberto Cazzaniga  
Department of Urology, Fatebenefratelli S. Giuseppe Hospital, Via San Vittore, 12, 20123 Milan, Italy

The length of the prosthesis to be inserted prior to placing the incisions may be determined by measuring the length of the cavernosa, at maximal axial extension:

it must be kept in mind that every 30 degrees of curvature account for 1 cm of shortening as compared to the original size. (DL =  $f \cdot a / 90^\circ$ , where f is the diameter of the penis (average value 3 cm) and a is the penis curvature degree. Given a 30 degree curvature, shortening is equal to 1 cm.)

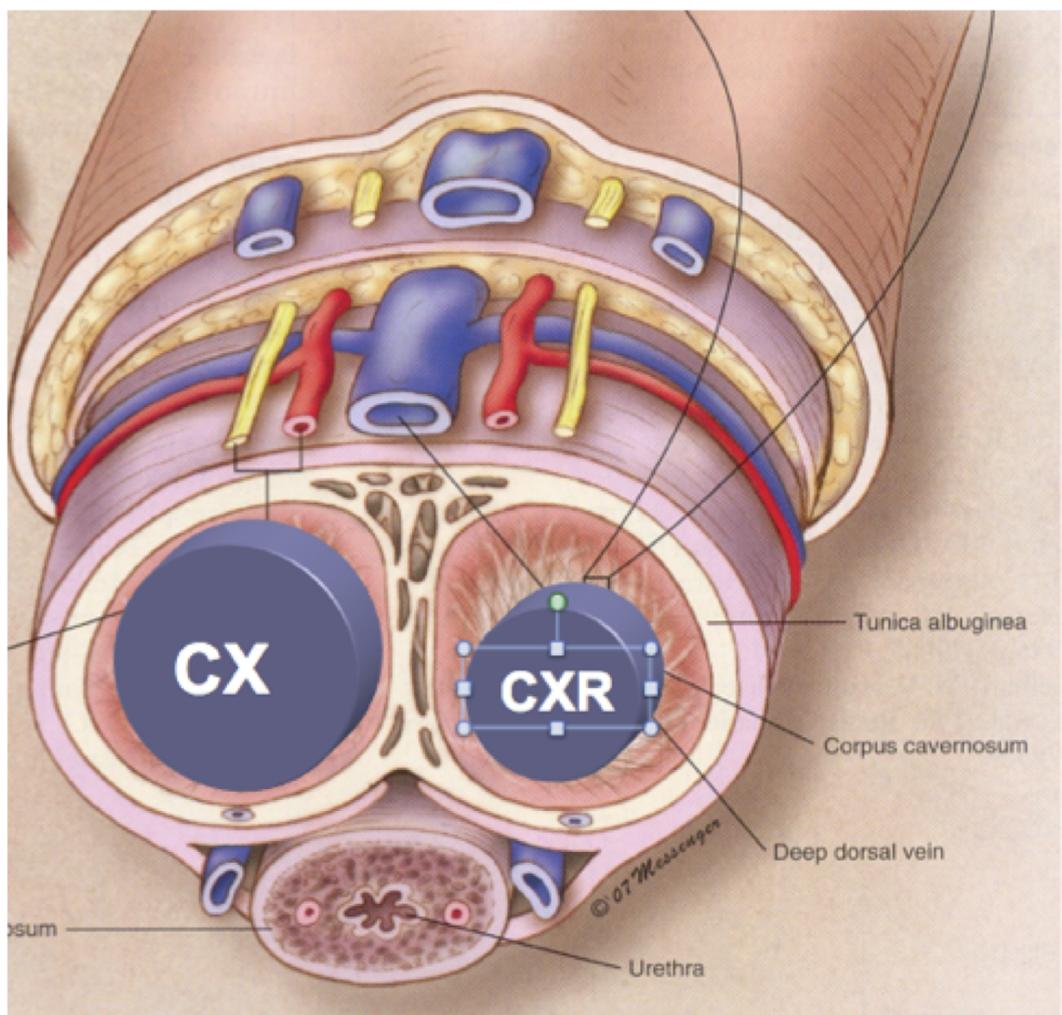
### INCISIONI ON DEMAND “Alla Bisogna”:

- Punta elettrobisturi
- Tante e piccole
- Progressive
- Mai approfondite
- Asimmetriche
- Sfalsate



## Incisioni on demand su protesi idrauliche small Ø

- Facile anche su recurvatum complessi
- Veloce: 2 ore !!!!!
- Riproducibile
- Protesi coperta
- Facile ricostruire FVN su Ø ridotto
- Non ematomi
- Poca tensione radiale
- Poca tensione spinta apicale
- Risparmio patch 800 – 900 €



## GESTIONE INTRA-POSTOPERATORIA DEL PAZIENTE PROTESIZZATO (protesi idraulica)

- Mantenere la protesi gonfia per i successivi 10/12 giorni dopo l'impianto. Per tre mesi il paziente deve gonfiare al max la protesi per mezz'ora la mattina e per mezz'ora la sera
- Serbatoio in peritoneo !!!
- PROTESI GONFIA

# Bibliografia

1. Mulhall JP, Creech SD, Boorjian SA et al. Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. *J Urol* 2004; 171(6 pt 1):2350-53.
2. Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, Braun M, Reifenrath B, Engelmann U. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. *BJU Int* 2001; 88(7):727-70.
3. Dibenedetti DB, Nguyen D, Zografos L, Ziemiecki R, Zhou X. A Population-Based Study of Peyronie's Disease: Prevalence and Treatment Patterns in the United States. *Adv Urol*. 2011;2011:282503. Epub 2011 Oct 23.
4. La Pera G, Pescatori ES, et al *Eur Urol*. 2001 Nov;40(5):525-30.
5. Tal R, Heck M, Teloken P, Siegrist T, Nelson CJ, Mulhall JP. *J Sex Med*. 2010;7(3):1254-61
6. Schiavino D, Sasso F, Nucera E, Alcini E, Gulino G, Milani A, Patriarca G. Immunologic findings in Peyronie's disease: a controlled study. *Urology*. 1997;50(5):764-8.
7. Stewart S, Malto M, Sandberg L, Colburn KK. Increased serum levels of anti-elastin antibodies in patients with Peyronie's disease. *J Urol*. 1994;152(1):105-6.
8. Devine, C.J. Jr.; Somers, K.D.; Jordan, G.H.; Schlossberg, S.M. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J. Urol.*,1997, 157(1), 285-290.
9. Jarow, J.P.; Lowe, F.C. Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. *J. Urol.*, 1997, 158(4), 1388-1390.
10. Zargooshi, J. Trauma as the cause of Peyronie's disease: penile fracture as a model of trauma. *J. Urol.*, 2004, 172(1), 186-188.
11. Zargooshi, J. Sexual function and tunica albuginea wound healing following penile fracture *J. Sex Med.*, 2009, 6, 1141-1150.
12. Walsh TJ et al, *Int J Imp Res* 2013, 25; 109-112
13. Matsushita K et al, *J Sex Med* 2014, 11: 205-210
14. Kelami A. *Urol Int* 1983; 38: 229-33.
15. Rosen R et al, *J Sex Med*,2008, 5: 1997-84
16. El-Sakka, A.I.; Hassoba, H.M.; Chui, R.M.; Bhatnagar, R.S.;Dahiya, R.; Lue, T.F. *J. Urol.*, 1997, 158(6), 2284-2290.
17. Gonzalez-Cadavid, N.F.; Rajfer, J. Molecular and cellular aspects of the pathophysiology of Peyronie's disease. *Drug Discov. Today Dis. Mech.*, 2004, 1, 99-104.
18. Vernet, D.; Nolzco, G.; Cantini, L.; Magee, T.R.; Qian, A.; Rajfer, J.; Gonzalez-Cadavid N.F. Evidence that osteogenic progenitor cells in the human tunica albuginea may originate from stem cells: implications for peyronie disease. *Biol. Reprod.*, 2005, 73(6), 1199-1210.
19. LA Levine, AL Burnett: SOP for PD. *J Sex Med* 2013; 10:230-234
20. DJ Ralph, et al: PD mngmt:EB 2010 Guidelines, *J Sex Med* 2010; 7: 2359-74
21. Jalkut M, et al (2003) Peyronie's disease: a review. *Rev Urol* 5, 142-148.
22. Gelbard M, Goldstein I et al: *J Urol* 2013; 190 (1): 199-207

23. Levine LA, Estrada CR, Shou W, Cole A. Tunica albuginea tissue analysis after electromotive drug administration. *J Urol.*, 2003, 169(5), 1775-78.
24. Cortés-González, JR, Glina S. Conservative treatment of Peyronie's disease: colchicine vs. colchicine plus vitamin E. *Actas Urol Esp* 2010; 34(5):444-9.
25. Kuehhas, FE et al. Peyronie's Disease: Nonsurgical Th. Options. *Rev Urol* 2011; 13:139-146.
26. Abern, MR, Larsen, S, Levine, LA. Combination of penile traction, intralesional verapamil, and oral therapies for Peyronie's disease. *J Sex Med* 2012; 9(1):288-95.
27. Cavallini, et al. Association between Peyronie's disease and low serum testosterone levels: detection and therapeutic considerations. *J Androl.* 2012 May-Jun;33(3):381-8.
28. Paulis, G, Brancato, T. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in Peyronie's disease. Therapeutic "rationale" and related emerging treatment strategies. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11(1):48-57.
29. Paulis, G, et al. Effectiveness of antioxidants (propolis, blueberry, vitamin E) associated with verapamil in the medical management of Peyronie's disease: a study of 151 cases. *Int J Androl.* 2012 Aug;35(4):521-7.
30. Paulis G, et al. Efficacy of vitamin E in the conservative treatment of Peyronie's disease: legend or reality ? A controlled study of 70 cases. *Andrology*, 2013, 1(1), 120-128.
31. Halal AA, Geavlete P, Ceban E. Pharmacological therapy in patients diagnosed with Peyronie's disease. *J Med Life.* 2012 Jun 12;5(2):192-5.
32. Martinez-Salamanca JI et al: *J Sex Med* 2014, 11: 506-15
33. Gontero P, et al. *J Sex Med* 2009, 6:558-66
34. Levine LA et al: *J Sx Med*, 2008, 5: 1468-73
35. Hakim LS et al, *J Urol* 1996; 155: 534-5
36. Hatzichristodoulou G et al: *J Sex Med* 2013; 10: 2815-21
37. LA Levine, AL Burnett: SOP for PD. *J Sex Med* 2013; 10:230-234
38. Taylor FL, Levine LA, *Urol Clin N Am* 2007, 34: 517-34
39. Flores S, Choi J, Alex B, Mulhall JP: *J Sex Med* 2011; 8: 2031-7
40. Taylor F, Arben M, Levine LA: *JSM* 2012; 9:296-301
41. LA Levine, AL Burnett: *J Sex Med* 2012; 10: 230-44
42. Ralph D, Gonzales-Calavid N et al: *JSM* 2010; 7: 2359-74
43. Hatzimouratidis et al, *Int J Imp Res*, 10 (suppl3), 1998
44. Pescatori et al: *J Endocrin Invest*, 26 (suppl 3): 125-6, 2003
45. Hatzichristou et al: *Int J Imp Res*, 15: 99-104, 2003