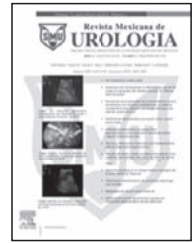




Revista Mexicana de
UROLOGIA

ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGÍA

www.elsevier.es/uromx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Aspectos actuales en el manejo médico-quirúrgico de la enfermedad de Peyronie

E. A. Ramírez-Pérez^{a,*}, U. Sánchez-Aquino^b, R. López-Maguey^b y J. C. López-Silvestre^c

^a Dirección del Centro de Uretra México (CEU), México D.F., México

^b Residencia en la Especialidad de Cirugía General Hospital Ángeles Mocel, México D.F., México

^c Jefatura de la División Cirugía Reconstructiva Genitourinaria Hospital Central Militar y CEU, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Peyronie; Disfunción eréctil; Tratamiento médico; Tratamiento quirúrgico; Plicatura; Injerto; México.

Resumen La enfermedad de Peyronie es una enfermedad que se caracteriza por una alteración en el proceso de cicatrización de la túnica albugínea que condiciona deformidad peneana, curvatura, estrechamiento y acortamiento del pene, y compromete la función sexual de manera importante. Aunque se han estudiado y sugerido múltiples tratamientos no quirúrgicos, ninguno de estos ha demostrado de manera real y efectiva la corrección de la deformidad peneana. Por dicha razón, la cirugía continúa siendo el estándar de oro para la corrección de la curvatura y deformidad generada por la enfermedad de Peyronie. En este artículo mencionamos aspectos importantes a considerar en el diagnóstico y manejo médico-quirúrgico de la enfermedad de Peyronie.

KEYWORDS

Peyronie's disease; Erectile dysfunction; Medical treatment; Surgical management; Plication; Graft; Mexico.

Current aspects of the medical and surgical management of Peyronie's disease

Abstract Peyronie's disease is characterized by an alteration in the scarring process of the tunica albuginea that conditions deformity, curvature, and narrowing and shortening of the penis, along with significant sexual dysfunction. Numerous non-surgical treatments have been studied and suggested, but none of them has shown a real and effective correction of penile deformity. Therefore surgery continues to be the criterion standard for the correction of curvature and deformity caused by Peyronie's disease. This article describes important aspects to be considered in the diagnosis and medical and surgical management of Peyronie's disease.

0185-4542 © 2014. Revista Mexicana de Urología. Publicado por Elsevier México. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Gelati N° 29, Consultorio 401-B, Colonia San Miguel Chapultepec, Delegación Miguel Hidalgo, CP 11850, México D.F., México. Teléfono: 5277 6165. Correo electrónico: drerickcentrodeuretra@gmail.com (E. A. Ramírez-Pérez).

Introducción

Muchos hombres ven la forma, tamaño y función del pene como una escala para medir su salud y masculinidad. La aparición de cualquier enfermedad que condicione disfunción o deformidad en el pene genera demasiada preocupación. Las deformidades en el pene son más frecuentes de lo que se piensa. La deformidad peneana genera una alteración funcional sexual severa y en ocasiones serios problemas con la pareja, ya que imposibilita la penetración y puede ser dolorosa para la misma. Esto condiciona gran frustración y depresión en los pacientes, por ende, disfunción psico-sexual que a su vez ocasiona disfunción eréctil. Entre las deformidades peneanas adquiridas se encuentra la enfermedad de Peyronie. Esta enfermedad fue descrita inicialmente por Francois Gigot de la Peyronie en 1743. Es una condición en la cual se presenta deformidad del pene, caracterizada por la presencia de una placa fibrosa en la túnica albugínea del pene.

La disfunción eréctil y el dolor son manifestaciones frecuentes en esta enfermedad. Su etiología y el mecanismo por el cual se produce no se conocen del todo. Se acepta como causa principal el microtrauma y la alteración en los mecanismos de cicatrización.

Avances en cuanto al tratamiento médico se han alcanzado, sin embargo aún no se dispone de un medicamento efectivo. El manejo quirúrgico continúa siendo el estándar de oro para el manejo, una vez que se ha estabilizado la placa.

Epidemiología

Los datos epidemiológicos de la enfermedad de Peyronie han variado ampliamente desde que se iniciaron sus reportes. En 1928, Polkey reportó 550 casos a nivel mundial, una publicación italiana publicada en 1966 describió 3,600 pacientes afectados. En 1968, Ludvik estableció una tasa de 0.3%-0.7% en pacientes vistos en la práctica urológica privada¹. En 1991, Lindsey postuló una prevalencia de 388.6 casos de enfermedad de Peyronie por 100,000 pacientes en Rochester, Minnesota². En la institución Devine's, cerca del 1% de la población médica entre 30 y 65 años tiene enfermedad de Peyronie³. El diagnóstico de enfermedad de Peyronie se ha establecido mucho más frecuentemente en autopsias, Smith observó una forma leve de enfermedad de Peyronie en 23 de 100 exámenes *post mortem*⁴. En el 2002, Schwarzer et al., en un estudio realizado en por el Departamento de Urología del Hospital Universitario de Colonia, Alemania, mediante cuestionarios aplicados en 4,432 pacientes, reportó una prevalencia de 3.2%⁵. En los últimos años, la prevalencia reportada se encuentra entre el 3% al 9% de la población masculina adulta^{6,7}.

La prevalencia de enfermedad de Peyronie puede ser mayor debido a la renuencia de los pacientes a reportar esta enfermedad.

Fisiopatología

La enfermedad de Peyronie afecta principalmente la túnica albugínea del pene. En esta se encuentran fibras elásticas, las cuales mantienen la estructura de los puentes de colágeno. Sin embargo, la enfermedad de Peyronie tiene efectos

funcionales en el tejido de la *corpora* cavernosa adyacente a las placas, exhibiendo *in vitro* cambios ultraestructurales en el músculo liso y células endoteliales⁸.

La placa en la enfermedad de Peyronie se debe al reemplazo de los elementos estructurales normales de la túnica albugínea por colágeno desorganizado y excesivo, fibras elásticas fragmentadas y su eventual calcificación⁹. Histológicamente, se encuentra un proceso inflamatorio caracterizado por infiltración crónica linfocítica y plasmocítica de la túnica albugínea.

El origen de este proceso inflamatorio se desconoce, aunque el microtrauma y un proceso no regulado de curación de las heridas, con proliferación excesiva de fibroblastos y depósito de matriz extracelular se considera el origen más aceptado¹⁰.

El depósito de fibrina parece ser un evento temprano en la fisiopatología de la formación de la placa¹¹.

Después de un periodo inicial, las placas presentes en la enfermedad de Peyronie progresan a la fibrosis, estas placas están compuestas principalmente de colágeno tipo I y III, siendo este último el más abundante¹².

Se ha demostrado en pacientes con Peyronie una sobreexpresión del factor de crecimiento transformador $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), y la relación entre este y la fibrosis ha sido descrita, incrementando la transcripción de genes que controlan la síntesis y depósito de colágeno y proteoglicanos, disminuyendo la secreción de proteasas, llevando a la síntesis de proteínas que inhiben la actividad de las proteasas, reduciendo la síntesis de óxido nítrico (NO) por inhibición transcripcional de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS), mientras simultáneamente se generan especies reactivas de oxígeno (ROS)¹³; estos cambios se han podido replicar en modelos animales inyectados con citomodulina, un análogo del TGF- $\beta 1$ ¹⁴.

Se ha aplicado fibrina directamente en la túnica albugínea en modelos animales, produciendo placas similares a las presentes en la enfermedad de Peyronie de forma más temprana que en las inyectadas con TGF- $\beta 1$, encontrándose estos niveles de TGF- $\beta 1$ significativamente más elevados en las lesiones¹⁵.

Establecer a la fibrina como iniciador de la fisiopatología de la enfermedad de Peyronie se ha limitado debido a que las muestras son obtenidas en el momento de la corrección quirúrgica y no se cuenta con placas inmaduras.

Adicionalmente, la sobreexpresión de la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), se ha asociado con fibrosis de órganos como hígado, riñón, pulmón y piel, y se ha probado como un blanco potencial de la terapia dirigida en enfermedad de Peyronie¹⁶.

Los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF-A, PDGF-B) pueden exacerbar la proliferación de fibroblastos, receptores para estos se han encontrado fuertemente expresados en células similares a fibroblastos en la túnica de las muestras de hombres con enfermedad de Peyronie¹⁷.

Los miofibroblastos (fibroblastos diferenciados que han adquirido un fenotipo intermedio entre la célula progenitora y las células de músculo liso), se replican y activan para producir colágeno, citocinas, TGF- $\beta 1$, y otros mediadores inflamatorios, ON, ROS; y adicionalmente tienen receptores para TGF- $\beta 1$, PDGF y factor de crecimiento básico de fibroblastos¹⁸.

El rol potencial de la inestabilidad cromosómica en la fisiopatología de la enfermedad de Peyronie se ha estudiado en cultivos celulares derivados de placas, los cuales han mostrado tener cambios cromosómicos aleatorios sugiriendo inestabilidad cariotípica, mientras que cultivos celulares del tejido adyacente han sido normales. Se han demostrado aneusomías en los cromosomas 7, 8, 17, 18 y X; y deleciones recurrentes del cromosoma Y¹⁹.

Las especies reactivas de oxígeno son reducidas por el efecto antioxidante del NO, el cual no es fibrogénico pero puede ser proapoptótico en altas concentraciones. El balance entre el NO y las especies reactivas de oxígeno, determina el balance entre fibrosis y curación normal de heridas.

Se ha utilizado terapia génica para administrar iNOS en la placa fibrótica creada con fibrina en modelos animales llevando a una reducción significativa de la placa, lo que resalta una nueva opción de tratamiento para la enfermedad de Peyronie²⁰.

Diagnóstico

Aún no se ha establecido un estándar de evaluación para enfermedad de Peyronie aceptado internacionalmente. Se ha sugerido una forma de evaluación estandarizada que incluye historia clínica, examen físico, diagnóstico de imagen y cuestionarios aún no validados²¹.

La historia debe contener el tiempo de inicio, cuáles eran los síntomas iniciales y cómo se presentaron, incluyendo dolor, deformidad y placa palpable. Se debe interrogar acerca de cualquier antecedente de trauma que haya precedido el inicio de los síntomas en los meses previos, antecedentes familiares de enfermedad de Peyronie u otras desórdenes como la enfermedad de Dupuytren, los tratamientos previos que haya recibido y el grado de erección en una escala (de 0-10), previo a la presentación de la enfermedad de Peyronie y el estado actual, así como pedir al paciente que estime el grado y dirección de la curvatura del pene²².

En el examen físico se debe incluir la medición del largo del pene, para esto puede utilizarse la técnica descrita por



Figura 1 Técnica de Wessells para evaluar la longitud del pene.

Wessells con el paciente en posición supina, traccionando el pene a 90° y presionando con una regla rígida la grasa hasta el hueso púbico; se mide dorsalmente hasta la corona o el meato²³ (fig.1).

Las manos y pies deben examinarse en búsqueda de evidencia de contracturas de Dupuytren y nódulos de Ledderhose. Las deformidades del pene deben medirse y fotografiarse en erección. El ultrasonido Doppler puede utilizarse en la evaluación inicial para determinar fibrosis del cuerpo y calcificación de la placa, así como la integridad vascular del pene en erección y la respuesta eréctil ante los agentes vasoactivos. Artículos recientes sugieren que un índice de resistencia menor a 0.8 en el ultrasonido Doppler es predictivo de disfunción eréctil postoperatoria, y debe de ser considerado como parámetro para colocar prótesis vs. corporoplastia con injerto²⁴. Se debe medir la curvatura con un goniómetro y tomarse el ancho en la base, área subcoronal y zonas de estrechamiento.

Tratamiento

La terapia apropiada se escoge basada en el estatus eréctil del paciente, presencia de dolor, el tiempo de inicio y el estado psicológico. En estadios iniciales usualmente se recomienda el manejo conservador, las indicaciones incluyen a hombres en una fase temprana (< 12 meses) manifiesta por una deformidad progresiva e inestable, erecciones dolorosas y pacientes que no deseen manejo quirúrgico^{22,26}.

La terapia oral incluye varios medicamentos dentro de los cuales se incluye: vitamina E, colchicina, aminobenzoato de potasio (potaba), citrato de tamoxifeno, carnitina, pentoxifilina, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa. Estos medicamentos no han probado ser efectivos completamente y se necesitan mayores estudios para recomendarlos como tratamiento^{22,25,27}. La terapia intralesional ha utilizado corticosteroides, bloqueadores de canales de calcio e interferones con resultados muy variables, sin embargo los beneficios que otorgan quizás sean el de estabilización de la enfermedad, evitar la progresión de la misma y en un porcentaje muy bajo la regresión de la enfermedad²⁷⁻²⁹.

En la actualidad se ha puesto especial atención en la colagenasa de *Clostridium histolyticum*, un agente biológico

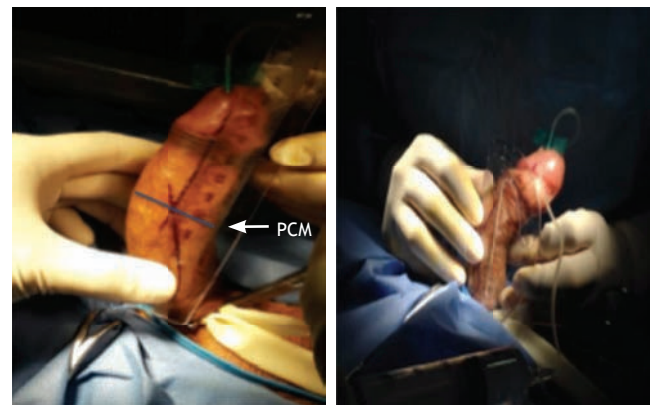


Figura 2 Evaluación de la angulación en erección y el punto de curvatura máxima (PCM).

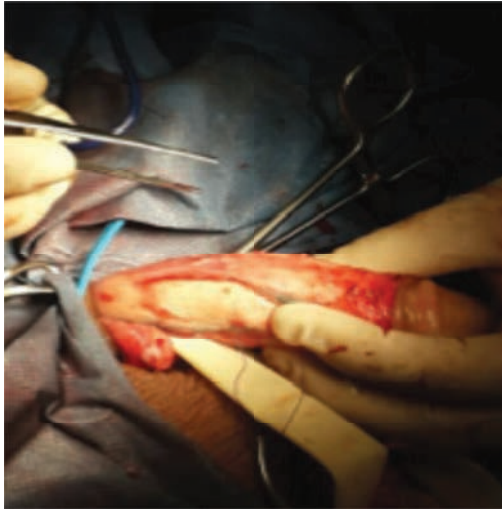


Figura 3 Separación del complejo neurovascular (CNV) dorsal.

clasificado como metaloproteínasa específica de matriz 1, 8 y 13, el cual se aplica intralesional en dosis de 0.58 mg, como máximo 4 ciclos (2 inyecciones por ciclo separados de 48 a 72 horas), seguido de estiramiento peneano o remodelación peneana por 30 segundos en 3 ocasiones. Cada ciclo se aplica con un intervalo de 6 semanas. Esta colagenasa degrada específicamente el colágeno tipo I y III, encontrado en las placas de la enfermedad de Peyronie³⁰. Recientemente se han publicado los resultados de 2 grandes estudios doble ciego aleatorizados, fase 3 que han evaluado la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la colagenasa aplicada con inyecciones intralesionales en 417 y 415 pacientes en cada estudio, iniciados en septiembre del 2010 y terminados en marzo del 2012, los cuales han mostrado una disminución en la curvatura del 34% comparado con un 18.2% del placebo, lo que soporta su eficacia clínica para el tratamiento de la enfermedad de Peyronie³¹.

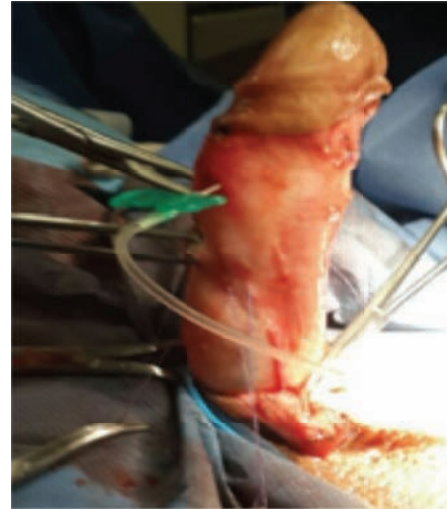


Figura 4 Se estimula corrección dorsal con 2 pinzas Allis sobre el punto de curvatura mayor (PCM), previo a colocación de sutura para plicatura.

Los tratamientos mecánicos que incluyen la iontoforesis, terapia con ondas de choque, aparatos de tracción del pene y radiación no han mostrado beneficio³²⁻³⁴.

El tratamiento quirúrgico se encuentra indicado en pacientes con enfermedad estable (más de un año de inicio con al menos 6 meses, sin cambio en la deformidad), sin dolor en el pene, con incapacidad para mantener actividad sexual por la deformidad o rigidez inadecuada, con fallo del tratamiento conservador, y calcificación de la placa^{20,24}. Previo al manejo quirúrgico debe discutirse la posibilidad de persistencia de una curvatura residual de 20 grados o menos, recurrencia de la curvatura en un 6%-10%, disminución de la longitud del pene, disminución de la rigidez en 5% al menos, y disminución de la sensibilidad sexual en alrededor del 20%³⁵.



Figura 5 Incisiones transversales superficiales sobre albugínea en sitio a plicar.

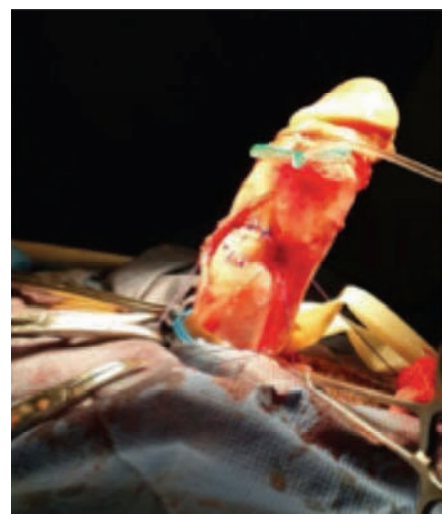


Figura 6 Sutura Vicryl® 4-0 para realizar plicatura. Se evalúa corrección mediante erección artificial.



Figura 7 Liberación del ligamento suspensorio medial para incrementar longitud del pene posterior a plicatura.



Figura 8 Medición de la longitud posterior a cirugía.

Las técnicas de plicatura de la túnica se recomienda para los pacientes con curvatura simples de menos de 60 a 70 grados, sin efecto de bisagra o reloj de arena, y cuando se anticipa una pérdida de menos del 20% de la longitud del pene. Una manera de predecir la longitud de acortamiento es medir en erección el eje longitudinal del pene ventral y dorsalmente desde la base hacia la punta del glande. La diferencia que existe entre ambas longitudes es la pérdida estimada en centímetros de la longitud del pene posterior a la plicatura. Se han descrito múltiples técnicas de plicatura, el procedimiento de Nesbit, en la cual se realiza escisión de la túnica en el lado contralateral a la curvatura y cierre con sutura permanente³⁶ y sus variantes en la técnica de Yachia, que utiliza la técnica de Heineke Mikulicz (incisión vertical y cierre transversal)³⁷, el procedimiento de 16 puntos en el cual no se realiza incisión y sólo se plica la túnica albugínea con puntos de Lembert con sutura no absorbible³⁸. Otra variante es la modificación de Duckett-Baskin de plicatura de la túnica albugínea, en la cual se realizan incisiones transversales paralelas en el lado contralateral al punto de mayor curvatura y cierre con suturas no absorbibles³⁹ (figs.2-8).

Todos los procedimientos de plicatura disminuyen la longitud del pene, no sirven para deformidades en bisagra y reloj de arena, y pueden exacerbarlas provocando inestabilidad, además puede existir dolor asociado a los puntos de sutura³⁵, ninguna de las técnicas de plicatura ha demostrado ser superior a las otras, por lo que la técnica ideal es con la que el cirujano se encuentre más familiarizado.

Las técnicas de incisión o escisión parcial e injerto se recomienda para pacientes con curvaturas complejas mayores a 60 grados con efecto de bisagra o reloj de arena, y/o con un pene corto. El paciente debe tener erecciones prequirúrgicas adecuadas, ya que existe riesgo elevado de disfunción eréctil posquirúrgica, siendo predictores de esta la edad (> 55 años), evidencia de disfunción venooclusiva en el ultrasonido Doppler, curvatura ventral y la severidad de la curvatura^{22,27,40}.

Las técnicas de injerto incluyen la incisión de la placa o la escisión parcial de la placa. Existe un elevado riesgo de

disfunción eréctil con la escisión total de la placa, por lo que en la actualidad se prefiere una incisión de relajación en H o doble Y en el área de curvatura máxima. Esto permite que la túnica se expanda en este sitio, corrigiendo la curvatura y posteriormente cubriendo con injerto estas áreas⁴¹. La escisión parcial de la placa en el sitio de mayor deformidad puede servir en pacientes con indentación severa o calcificación importante de la placa, se ha utilizado el principio geométrico en un esfuerzo para obtener el tamaño preciso del injerto y corregir de manera más exacta la curvatura, sin comprometer la longitud del pene⁴² (fig.9-16).

Múltiples injertos han sido utilizados, dentro de estos se encuentran la túnica *vaginalis*, dura madre, fascia temporal, fascia lata, vena safena, mucosa bucal; sin embargo necesitan de una segunda incisión y aumenta el tiempo quirúrgico. Injertos sintéticos como el Dacrón® y el

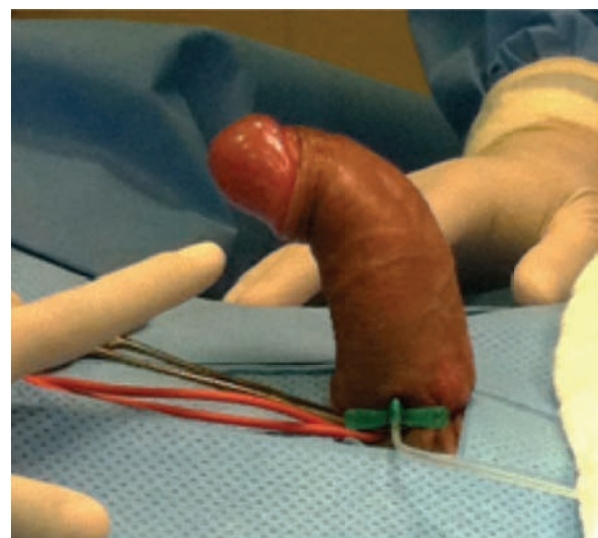


Figura 9 Inducción de erección para valorar curvatura.



Figura 10 Denudación del pene.

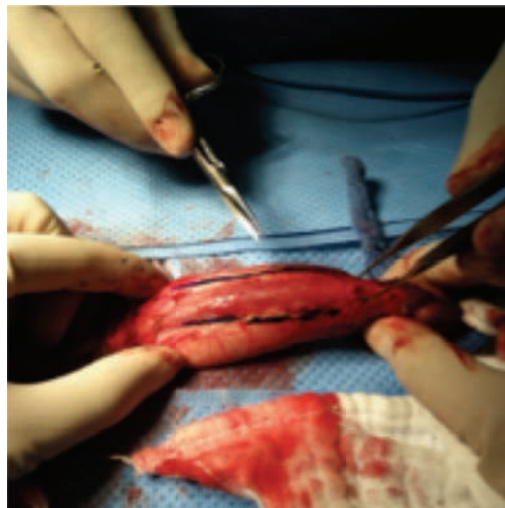


Figura 11 Dos incisiones parauretrales en la fascia de Buck para separar complejo neurovascular (CNV).



Figura 12 Disección y separación del complejo neurovascular (CNV) en su porción dorsal para realizar incisión de relajación sobre el punto de curvatura mayor (PCM).



politetrafluoroetileno (PTFE) han caído en el desuso por el riesgo de infección, así como la inflamación y fibrosis que la presencia de estos provoca. Los aloinjertos y xenoinjertos, incluyen el pericardio de bovino y humano, submucosa intestinal de porcino son los 2 tipos más comúnmente usados. Ejemplos de estos son el Tutoplast®, un injerto procesado de pericardio humano y bovino delgado y fuerte que no se contrae, y el Surgisis® ES, un injerto de submucosa intestinal que tiene propiedades similares al pericardio pero que se contrae 25%, por lo que se ha asociado con casos de recurrencia⁴³.

Las prótesis de pene se han sugerido para pacientes con enfermedad de Peyronie con disfunción eréctil que no responde con medicamentos, los criterios claros de su indicación aún no se han descrito. Permite corregir la deformidad

y tratar la disfunción eréctil al mismo tiempo. La colocación de prótesis de pene puede ser realizada sin maniobras adicionales de corrección, si el paciente tiene curvatura mínima o pene inestable; en los pacientes con curvaturas considerables se recomienda remodelación manual y si existe curvatura residual mayor de 30 grados, incidir la túnica albugínea y cubrir con un injerto en incisiones que condicionen un defecto mayor a 2 cm, esto con el fin de prevenir herniación de la prótesis y contractura de la cicatriz³⁵.

Se han propuesto nuevas opciones terapéuticas que aún siguen en investigación con resultados prometedores con inhibidores de la cinasa 5 del receptor similar a la activina (ALK5) del factor de crecimiento β -1, que en estudios en ratas ha mostrado regresión significativa de la placa. La molécula actualmente referida es la IN-1130, sin embargo

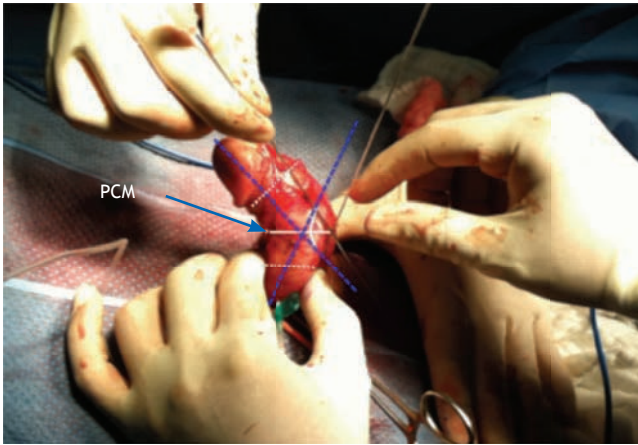


Figura 13 Se calcula la incisión de relajación sobre el punto de curvatura mayor (PCM) basado en el principio geométrico.

existen otras moléculas similares en estudio que han mostrado actividades antifibróticas y anticancerosas^{44,45}.

Conclusiones

La enfermedad de Peyronie es una enfermedad que condiciona un gran impacto en el estrato psicosexual del adulto, es por esto que el urólogo debe estar estrechamente familiarizado con la enfermedad y el abordaje integral de la misma. Existen múltiples modalidades de tratamiento. Sin embargo, a la fecha la corrección quirúrgica de la enfermedad de Peyronie con o sin colocación de prótesis se considera el estándar de oro para corregir la deformidad. Estos pacientes deben de ser evaluados de la manera más detallada y juiciosa posible para ofrecer el tratamiento más adecuado.

El tratamiento médico oral o intralesional puede ser utilizado en una fase temprana de la enfermedad, con la finalidad de estabilizar o tratar de evitar la progresión de la misma aún con resultados muy variables. Es muy importante esperar a que la enfermedad se encuentre estable (> 6

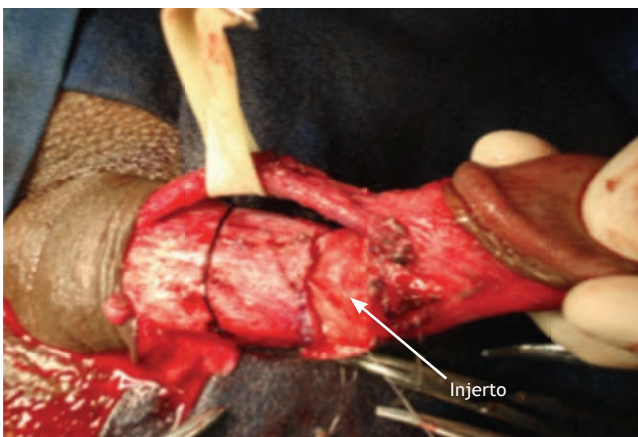


Figura 15 Se coloca el injerto simétricamente y se sutura con sujete continuo Monocryl® 5-0 sobre el defecto realizado.

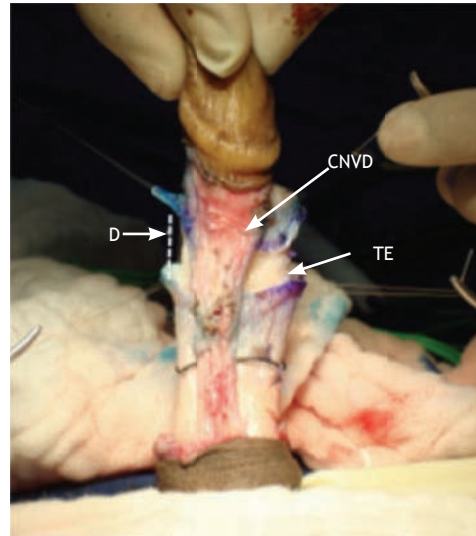


Figura 14 Apariencia rectangular del defecto (D) generado por una sola incisión sobre la túnica sobre el punto de curvatura mayor (PCM) previamente marcado, dejando expuesto el tejido eréctil (TE), respetando el complejo neurovascular (CNV).

meses) para realizar cualquier procedimiento quirúrgico. La corrección quirúrgica debe de ser explicada detalladamente en cada situación en particular a cada paciente. La técnica a realizar (plicatura, corporoplastia con injerto, colocación de prótesis) dependerá de la situación clínica, tipo de deformidad, longitud peneana, función eréctil, localización y características de la placa y experiencia del cirujano. El consentimiento informado para un procedimiento quirúrgico es de suma importancia, ya que en ocasiones el paciente tiene falsas expectativas y desconocimiento del comportamiento de la enfermedad. Este consentimiento debe advertir al paciente que puede haber una persistencia o recurrencia de la curvatura después de la cirugía, disminución



Figura 16 Aspecto final de la corrección de la curvatura sin compromiso de la longitud del pene.

de la longitud del pene aún en procedimientos de aplicación de injerto, disminución en la rigidez o disfunción eréctil, disminución de la sensación peneana, así como posibles complicaciones. Sin embargo, la elección adecuada del tratamiento en cada caso en particular tendrá resultados exitosos y satisfactorios para el paciente. El objetivo principal del tratamiento de la enfermedad de Peyronie, se fundamenta en incorporar a los pacientes a su vida sexual normal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Bibliografía

- Ludvik W, Wasserburger K. Die Radiumbehandlung der Induratio penis plastica. *Z Urol Nephrol* 1968;61:319-325.
- Lindsay MB. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol* 1991;146:1007-1009.
- Devine Jr CJ. Editorial International conference on Peyronie's disease. *J Urol* 1997;157:272-275.
- Smith BH. Subclinical Peyronie's disease. *Am J Clin Path* 1969;52:385-390.
- Schwarzer U, Klotz T, Braun M, et al. Prevalence of Peyronie's disease results of an 8,000 men survey. *J Urol* 2000;163(suppl):A742.
- Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, et al. The prevalence of Peyronie's disease: Results of a large Survey. *BJU Int* 2001;88:727-730.
- 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;171:2350-2353.
- Hirano D, Takimoto Y, Tamamoto T, et al. Electron microscopic study of the penile plaques and adjacent corpora cavernosa in Peyronie's disease. *Int J Urol* 1997;4:274-278.
- Jalkut M, Gonzalez-Cadavid N, Rajfer J. New discoveries in the basic science understanding of Peyronie's disease. *Curr Urol Rep* 2004;5(6):478-484.
- Diegelmann RF. Cellular and biochemical aspects of normal and abnormal wound healing: an overview. *J Urol* 1997;157:298-302.
- Somers KD, Dawson DM. Fibrin deposition in Peyronie's disease plaque. *J Urol* 1997;157:311-315.
- Somers KD, Sismour EN, Wright GL. Isolation and characterization of collagen in Peyronie's disease. *J Urol* 1989;141:629-635.
- Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Control of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transforming growth factor beta. *Lancet* 1992;339:213-214.
- El-Sakka AI, Hassoba HM, Chui RM, et al. An animal model of Peyronie's-like condition associated with an increase of transforming growth factor beta mRNA and protein expression. *J Urol* 1997;158:2284-2290.
- Davila HH, Ferrini MG, Rajfer J, et al. Fibrin as an inducer of fibrosis in the tunica albuginea of the rat: a new animal model of Peyronie's disease. *BJU Int* 2003;91:830-838.
- Lin CS, Lin G, Wang Z, et al. Upregulation of monocyte chemoattractant protein 1 and effects of transforming growth factor-beta 1 in Peyronie's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295:1014-1019.
- Gentile V, Modesti A, La Pera G, et al. Ultrastructural and immunohistochemical characterization of the tunica albuginea in Peyronie's disease and veno-occlusive dysfunction. *J Androl* 1996;17:96-103.
- Somers KD, Dawson DM, Wright GL Jr, et al. Cell culture of Peyronie's disease plaque and normal penile tissue. *J Urol* 1982;127:585-588.
- Mulhall JP, Nicholson B, Pierpaoli S, et al. Chromosomal instability is demonstrated by fibroblasts derived from the tunica of men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2004;16:288-293.
- Mulhall JP. Expanding the paradigm for plaque development in Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2003;15(suppl 5):S93-S102.
- Levine LA, Greenfield JM. Establishing a standardized evaluation of the man with Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2003;15(suppl 5):S103-112.
- Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, et al. EAU guidelines on penile curvature. *Eur Urol* 2012;62(3):543-552.
- Wessells H, Lue T, McAninch J. Penile length in the flaccid and erect states: Guidelines for penile augmentation. *J Urol* 1996;156:995-997.
- Alphs HH, Navai N, Kohler TS, et al. Preoperative clinical and diagnostic characteristics of patients who require delayed IPP after primary Peyronie's repair. *J Sex Med* 2010;7:1262-1268.
- Hellstrom WJ. Medical management of Peyronie's disease. *J Androl* 2009;30:397-405.
- Larsen SM, Levine LA. Peyronie's disease: Review of non-surgical treatment options. *Urol Clin North Am* 2011;38:195-205.
- Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V, et al. The medical management of Peyronie's disease: Evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med* 2010;7:2359-2374.
- Soh J, Kawachi A, Kanemitsu N, et al. Nicardipine vs. saline injection as treatment for Peyronie's disease: A prospective, randomized, single-blind trial. *J Sex Med* 2010;7:3743-3749.
- Inal T, Tokatli Z, Akand M, et al. Effect of intralesional interferon-alpha 2b with oral vitamin E for treatment of early stage Peyronie's disease: A randomized and prospective study. *Urology* 2006;67:1038-1042.
- Jordan GH. The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: A prospective, single-center, non-placebo-controlled study. *J Sex Med* 2008;5:180-187.
- Gelbard M, Goldstein I. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol* 2013;190(1):199-207.
- Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2009;56:363-369.
- Gontero P, Di Marco M, Giubilei G, et al. Use of penile extender device in the treatment of penile curvature as a result of Peyronie's disease. Results of a phase II prospective study. *J Sex Med* 2009;6:558-566.
- Incrocci L, Wijnmaalen A, Slob AK, et al. Low-dose radiotherapy in 179 patients with Peyronie's disease: Treatment outcome and current sexual functioning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1353-1356.
- Levine LA, Burnett AL. Standard operating procedures for Peyronie's disease. *J Sex Med* 2013;10:230-244.
- Andrews HO, al-Akraa M, Pryor JP, et al. The Nesbit operation for congenital curvature of the penis. *Int J Impot Res* 1999;11:119-122.
- Yachia D. Modified Corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol* 1990;143:80-82.
- Brant WO, Bella AJ, Lue TF. 16-dot procedure for penile curvature. *J Sex Med* 2007;2:277-280.
- Baskin LS, Duckett JW. Dorsal tunica albuginea plication for hypospadias curvature. *J Urol* 1994;151:1668-1671.

40. Flores S, Choi J, Alex B, et al. Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: Short-term assessment of incidence and predictors. *J Sex Med* 2011;8:2031-2037.
41. Gelbard MK. Relaxing incisions in the correction of penile deformity due to Peyronie's disease. *J Urol* 1995;154:1457-1460.
42. Egidio PH, Lucon AM, Arap S. A single relaxing incision to correct different types of penile curvature: Surgical technique based on geometrical principles. *BJU Int* 2004;94:1147-1157.
43. Lentz AC, Carson CC 3rd. Peyronie's surgery: graft choices and outcomes. *Curr Urol Rep* 2009;10(6):460-467.
44. Piao S, Choi MJ. Transforming growth factor (TGF)- β type I receptor kinase (ALK5) inhibitor alleviates profibrotic TGF- β 1 responses in fibroblasts derived from Peyronie's plaque. *J Sex Med* 2010;7(10):3385-3395.
45. Li F, Park Y, Hah JM, et al. Synthesis and biological evaluation of 1-(6-methylpyridin-2-yl)-5-(quinoxalin-6-yl)-1,2,3-triazoles as transforming growth factor- β type 1-receptor kinase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23(4):1083-1086.