

Üriner diversiyon ve sistoplasti sonrası gelişen sekonder malignansiler

Dr. Mustafa Kaplan

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Edirne

ABSTRACT

There is an increased risk of malignancy in all urinary diversions via intestinal segments compared to general population. Tumor development following ureterosigmoidostomy is well known complication and more than 200 cases were reported up to date. There is a growing population of patients who have undergone enterocystoplasties, conduits or continent bladder substitution. However, almost 100 of tumors in these type of procedures have been reported. Therefore, long-term surveillance of patients with urinary diversion and cystoplasty is mandatory. Exact mechanism is still unclear. There is strong evidence that carcinogenesis in patients with urinary diversions is multifactorial.

ÖZET

İntestinal segmentlerin kullanıldığı üriner diversiyonlarda malignansi gelişme riski artmaktadır. Üreterosigmoidostomi sonrası tümör gelişimi bildirilen 200'den fazla olgu olup bu girişimin kabul edilen komplikasyonlarından biridir. Ancak enterosistoplasti, kondüit, kontinan rezervuar ve ortotopik mesane uygulanan hasta sayısı gittikçe artmaktadır. Günümüze kadar bu tip ameliyatlardan sonrası tümör gelişimi saptanan 100'e yakın olgu mevcuttur. Bu nedenle üriner diversiyon yapılan hastaların uzun dönem takip edilmeleri gerekmektedir. Tümör gelişim mekanizması net olmamakla beraber multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir.

Üriner diversiyonlar pediyatrik ve erişkin hastalarda üriner sistemin hem benign hem de malign hastalıkları için yapılmakta ve bu girişimlerde sıklıkla gastrointestinal segmentler kullanılmaktadır. Gastrointestinal sistem üriner diversiyonlarda ve üriner sistem rekonstrüksiyonlarında ilk defa 1852 yılında kullanılmıştır (1). Temiz aralıklı kateterizasyonun yaygın olarak kullanılmaya başlanması ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ile gastrointestinal segmentlerin idrar transportu ve depolanması amacıyla kullanılması daha da büyük önem kazanmıştır. Gastrointestinal sistem ile üriner sistemi bir araya getirmenin birçok komplikasyonları bulunmaktadır. Bunların çoğu postoperatif dönemde erken saptanabilir ve tedavi edilebilir patolojiler olup obstrüksiyon, enfeksiyon ve metabolik problemlerdir. Ancak özellikle sistoplastili hastalarda gittikçe artan sayıda malignansi vakaları bildirilmeye başlandıktan sonra

çoğu araştırmacı bu malignansilerin rastlantısal olmadığını düşünmeye başlamıştır. Son yıllarda daha fazla önem kazanmaya başlasa da üriner diversiyonlar sonrası sekonder malignansi gelişimi aslında çok eski yıllara dayanmaktadır. Üreterosigmoidostomi sonrası ilk kolon kanseri 1929 yılında (2), sistoplasti içinde ilk tümör gelişimi 1971 yılında (3) ve ileal kondüit içinde ilk tümör olgusu da 1978'de (4) bildirilmiştir. Üriner diversiyon ve sistoplasti sonrası gelişen tümörlerle ilgili özet bilgi Tablo 1'de verilmiştir.

Üreterosigmoidostomi, sistoplasti ve intestinal kondüit sonrası malignansi gelişimi ile ilgili literatürde daha fazla veri olmasına rağmen nispeten daha yeni teknikler olan kontinan rezervuar ve ortotopik mesaneler ile ilgili uzun dönem sonuçları içeren çalışma sayısı çok sınırlıdır. Ayrıca intestinal segmentlerin kullanımından sonra gelişen malignansiler ile ilgili prospektif, randomize veya olgu-kontrol çalış-

Tablo 1. Üriner diversiyon ve sistoplasti sonrası görülen tümör olgularının özeti

	Üretero-sigmoidostomi	İntestinal kondüit İleal	Kolon	Sistoplasti	Kontinan diversiyon
Sekonder tümörün ilk bildirildiği tarih	19292	19784	198225	19713	1988100
Bildirilen toplam olgu sayısı	>200	12	6	56	20
Tümör histopatolojisi (En sık)	Adenokarsinom Adenom	Adenokarsinom Adenom Karsinoid		Adenokarsinom Ürotelyal karsinom	Adenokarsinom Adenom
Tümör gelişimine kadar geçen süre (yıl)	20-26	9-49	1-25	0.25-40	0.3-28

Tablo 2. İleal kondüit içinde bildirilen sekonder tümörler

Araştırmacı	Primer hastalık	Latent süre (yıl)	Histopatolojik tanı	Tümör yerleşim yeri
Shousa S(4)	Benign	20	Anaplastik karsinom	Anastomozda
Kochevar J(14)	Serviks kanseri	12	Karsinoid	Anastomoz yakınında
Strand WR(15)	Benign	12	Nefrojenik adenom	Kondüit distalinde
Sakano S(16)	Ürotelyal karsinom	18	Adenokarsinom	Kondüit distalinde
Ng FC(17)	Benign	30	Adenokarsinom	Kondüit ortasında
Tsuboniwa N(18)	Ürotelyal karsinom	14	Adenokarsinom	Stomada
Yamada Y(19)	Ürotelyal karsinom	11	Skuamöz hücreli karsinom	Anastomozda
Kerfoot BP(20)	Mesane adenokarsinomu	9	Karsinoid	Kondüit ortasında
Wielding S(21)	Nöropatik mesane	49	Adenokarsinom	Kondüit içinde
Tomera KM(22)	Benign	22	Adenom	Kondüit proksimalinde
Peterson NE(23)	Benign	-	Adenom	Kondüit içinde
Klink J(24)	Serviks kanseri	-	Karsinoid	Kondüit ortasında

Tablo 3. Kolonik Kondüit içinde bildirilen sekonder tümörler

Araştırmacı	Primer hastalık	Latent süre (yıl)	Histopatolojik tanı	Tümör yerleşim yeri
Chiang MS(25)	Benign	25	Adenokarsinom	Anastomoz yakınında
Marchetti DL(26)	Serviks kanseri	8	Adenokarsinom	Kondüit proksimalinde
Wilson JWL(27)	Skuamöz hücreli vajinal karsinom	1	Adenokarsinom	Stoma yakınında
Pelaez C(28)	Benign	22	Adenokarsinom	Kondüit ortasında
Kedar R(29)	Benign	8	Benign ülsere polip	Kondüit proksimalinde
Erb RE(30)	Kolonik, vajinal ve servikal karsinom	10	Adenom	Kondüit proksimalinde

maları bulunmamaktadır. Çalışmaların hiç birisinde sonlanım noktası sekonder malignansi riski veya gelişimi değildir. Bu nedenle günümüz bilgileri tamamen hayvan çalışmaları, olgu sunumları, olgu serileri veya derleme makalelerden kaynaklanmaktadır.

Bu derlemede üriner diversiyon ve sistoplasti sonrası gelişen tümörlerin epidemiyolojisi, risk faktörleri, tümör gelişim mekanizması, izlem ve tedavisi mevcut literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmiştir. Ancak kanıt düzeyi çok yüksek olmayan çalışmaların çoğunlukta olduğunu unutmamak ve hayvan çalışmalarının sonuçlarını insanlara adapte ederken de dikkatli olmak gerekmektedir.

Üreterosigmoidostomi

İlk üreterosigmoidostomi 1852'de yapılmış ancak 1920'li yıllara kadar popülerite kazanmamıştır. Bundan sonra ekstrofia vezikalisi gibi

benign hastalıklar nedeniyle ve mesane tümörü nedeniyle sistektomi yapılan hastalarda oldukça sık uygulanmıştır. Ancak 1980'li yılların sonuna kadar tüm dünyada geniş çapta uygulanan bir yöntem iken intestinal kondüit, kontinan diversiyonlar, sistoplasti ve ortotopik mesane tekniklerinin uygulamaya girmesinden sonra eski popüleritesini kaybetmiştir. Az gelişmiş ülkelerde halen uygulanmaktadır.

Üreterosigmoidostomi sonrası ilk malignansi olgusunun 1929 yılında Hammer (2) tarafından bildirilmesinden sonra günümüze kadar 200'den fazla olgu rapor edilmiş ve bu girişimin malign potansiyel taşıdığı ortaya konmuştur (5-7). Üreterosigmoidostomi sonrası gelişen tümörlerin insidansı, histopatolojik tipi ve latent süresi ile ilgili olarak literatürde farklı sonuçlar mevcuttur.

Ekstrofi nedeniyle üreterosigmoidostomi yapılan ve kolon malignansisi görülen 94 hastanın gözden geçirildiği bir derlemede en sık

görülen tümör tipi adenokarsinom, malignansi gelişmesine kadar geçen latent süre de ortalama 26 (3-53) yıl olarak saptanmıştır (5). Kalbe ve ark. ise üreterosigmoidostomi yaptıkları ve ortalama 14.6 yıl izledikleri 104 olgunun 31'ine kolonoskopi yapmışlar ve 3 hastada (%9.7) ürointestinal anastomoz hatta adenokarsinom saptamışlardır (8). Üreterosigmoidostomili kişilerde adenokarsinom gelişme riski normal popülasyona göre 100-500 kat daha fazladır (9).

Ancak başka çalışmalarda üreterosigmoidostomi sonrası en sık görülen tümör adenom (%17.6-31) olarak saptanmış ve tümör gelişimine kadar geçen latent süre de ortalama 19.8 yıl olarak belirtilmiştir (10,11). Bu süre adenokarsinom gelişmesi için gereken süreden anlamlı olarak daha kısadır. Bu süreye baktığımız zaman adenomun adenokarsinomun öncül bir lezyonu olduğunu düşünebiliriz. Fichtner tarafından yapılan bir derlemede ise ürointestinal anastomozdaki tümör insidansı %2-29 olarak saptanırken en sık görülen tümör tipinin polipoid benign adenom olduğu gözlenmiştir (12).

Literatüre baktığımız zaman ekstrofia vezikalisi nedeniyle pedyatrik dönemde üreterosigmoidostomi yapılan ve uzun süre izlenen yeterli sayıda veri bulunmaktadır. Ancak günümüzde cerrahi tekniklerde olan ilerlemeler ile üreterosigmoidostomi yöntemi ekstrofia vezikalisi olgularından ziyade mesane tümörlü ileri yaş hastalarında sistektomi sonrası uygulanmakta, bu hastaların sağkalım süresi de malignansi gelişmesi için gerekli süreden daha kısa olmakta ve bu nedenle üreterosigmoidostomi sonrası sekonder malignansi insidansı gittikçe azalmaktadır.

İntestinal kondüit

İntestinal kondüitler daha çok yaşlı hastalarda ve malign hastalıklar için yapılmakta ve hastaların sağkalım süresi sekonder malignansi gelişimi için kısa olmaktadır. Bu nedenle de diğer diversiyonlara göre tümör gelişme insidansı daha azdır.

İleal kondüit ilk defa 1950 yılında Bricker tarafından uygulanmış ve daha sonra yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (13). İleumda tümöral gelişim normalde çok nadir olmasına rağmen ileumun üriner sistem ile birleştirildiği durumda bu insidans artmaktadır. Literatürde ileal kondüit sonrası tümör gelişen (primer hastalıkla ilişkisi olmayan) toplam 12 vaka bulunmaktadır (4,14-24) (Tablo 2). En sık görülen tümörler adenokarsinom, adenom ve karsinoiddir. Ancak çok nadir bir nöroendokrin tümör tipi olan karsinoidin üriner diversiyon ile ilişkisi tartışmalıdır. Latent süre 9-49 yıl arasında değişmektedir.

Kolon kondüitleri sonrası tümör gelişen 6 olgu bulunmaktadır (25-30) (Tablo3). Bu

Tablo 4. İleostoplasti içinde bildirilen sekonder tümörler

<i>Araştırmacı</i>	<i>Latent süre (yıl)</i>	<i>Histopatolojik tanı</i>	<i>Tümör yerleşim yeri</i>
Smith P(3)	17	Ürotelyal karsinom	Anastomozda
Ali-EI-Dein(42)	24	Ürotelyal karsinom	Anastomoza yakın mesanede
Ali-EI-Dein(42)	31	Adenokarsinom	Anastomoz yakınında
Ali-EI-Dein(42)	13	Adenokarsinom	Anastomoz yakınında
*Takahashi A(43)	22	Adenokarsinom	Anastomoz yakınında
Fernandez-Arjona M(44)	22	Taşlı yüzük hücreli karsinom	Üreteroenterik anastomozda
Jung JL(45)	36	Adenokarsinom	Mesane tavanında
Koizumi S(46)	37	Adenokarsinom	Anastomozda
Ishida T(47)	38	Adenokarsinom	Barsakta
Barrington JW(48)	32	Adenokarsinom	Mesane tabanında
Carr LK(49)	4	Adenokarsinom	Vezikoenterik anastomozda
Louis L(50)	36	Adenokarsinom	Vezikoenterik anastomozda
Yoshida T(51)	19	Adenokarsinom	Anastomozda
el Otmany A(52)	31	Skuamöz hücreli karsinom	Tüm mesanede
Nahas WC(53)	25	Adenokarsinom	Anastomozda
Lane T(54)	2	Ürotelyal karsinom	Mesanede
Lane T(54)	3	Skuamöz hücreli karsinom	Mesanede
Sato M(55)	40	Adenokarsinom ve ürotelyal karsinom	Barsakta
Takasaki E(56)	21	Taşlı yüzük hücreli karsinom	Anastomozda
Leedham PW(57)	16	Adenokarsinom	Anastomoz yakınında
Egbert BM(58)	19	Leiomyosarkom	Anastomozda
Kamidono S(59)	20	Adenokarsinom	Barsakta
Hasegawa S(60)	29	Adenokarsinom	Mesanede
Stone AR(61)	5	Ürotelyal karsinom	Anastomozda
Stone AR(61)	24	Adenokarsinom	Anastomozda
Stone AR(61)	22	Adenokarsinom	Anastomozda
Kawamura S(62)	14	Adenokarsinom	Barsakta
Monnerat R(63)	30	Adenokarsinom	Barsakta
Ulmer M(64)	-	-	-
Docimo SG(65)	-	-	-
Moudouni SM(66)	37	Skuamöz hücreli karsinom	-
Armah HB(67)	34	Adenom ve yüksek dereceli displazi	İleovezikal anastomozda
King PH(68)	30	Tubulovillöz adenom	Barsakta
Ueda Y(69)	20	Adenokarsinom	Anastomoza yakın mesanede
Yoneyama T(70)	40	Adenokarsinom	Barsakta
<u>Nakata W(71)</u>	17	Ürotelyal karsinom	Barsakta

*Üriner diversiyon nedeni: Serviks kanseri nedeniyle yapılan radyoterapi sonrası gelişen vezikovajinal fistül. Diğer tüm hastalarda primer hastalık benign patolojilerdir (tüberküloz, kontrakte mesane v.s.)

kadar az olmasının sebebi belki de bu yöntemin dünya çapında çok az kullanılmasıdır. Bu tümörlerin çoğu adenokarsinom olup bir olguda tespit edilen benign ülsere polibin üriner diversiyon ile ilişkili olmayabileceği düşünülmektedir. Latent süre 1-25 yıl arasında değişmektedir.

Bazı yazarlar primer tümörün mesanenin ürotelyal karsinomu olduğu durumlarda intestinal kondüit içerisinde bildirilen ürotelyal karsinom olgularını, primer hastalığın dissemine yayılımının bir göstergesi veya birincil cerrahi sırasında ekilmenin bir sonucu olarak düşünmüşlerdir. Literatürde intestinal kondüit içinde ürotelyal karsinom bildirilen olgu sayısı 11'dür (31-41). Üriner diversiyon sonrası görülen tümörlerle ilgili derlemelerin çoğunda bu olgular istatistiksel analiz içine alınmamıştır.

Sistoplasti

Sistoplasti ilk olarak 1900 yılında yapılmış ancak 1950 yılına kadar çok fazla uygulanmamıştır. Temiz aralıklı kateterizasyonun yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile beraber sistoplastiler de popüler olmaya başlamıştır. Şu ana kadar 36'sı ileostoplasti (3,42-71) içinde ve 20'si kolosistoplasti içinde (72-88) olmak üzere toplam 56 sekonder tümör olgusu bildirilmiştir.

Sistoplastiler genellikle benign hastalığa sahip kişilerde uygulanan bir yöntem olup bu hastaların sağkalım süreleri malignite nedeniyle opere edilen ileal kondüit hastalarına göre daha uzundur. Eskiden sistoplastinin en sık endikasyonu tüberküloz iken günümüzde tüberkülozun yerini nöropatik mesane almıştır. Diğer nedenler ise kronik sistit ve radyasyon sistitidir. Bu nedenle hastaların izlem süreleri oldukça uzundur.

Spinal kord yaralaması olan kişilerde mesanenin skuamöz hücreli karsinomu gelişme riski genel popülasyona göre daha fazladır (89). Bu durum kronik kateter kullanımına bağlanmıştır (90). Ancak mesane augmentasyonu yapılanlarda en sık görülen histopatolojik tip adenokarsinomdur. Bu nedenle augmentasyon sistoplastisi sonrası görülen malignansi nedeni olarak kateterizasyondan ziyade sistoplastinin kendisi sorumlu tutulmaktadır (91).

Günümüze kadar tüberküloz nedeniyle augmentasyon sistoplastisi yapılan ve tümör gelişen 20 den fazla vaka bildirilmiştir (91,92). Latent süre yaklaşık 20 yıldır. Tümörlerin geliştiği yer çoğunlukla mesane ile barsak anastomoz hattı olup adenokarsinomdur (48). Tüberkülozun kendisi de tümör için risk faktörü olup sistoplasti uygulanmayan tüberküloz mesanelerde de tümör gelişme

Tablo 5. Kolosistoplasti içinde bildirilen sekonder tümörler

Araştırmacı	Latent süre (yıl)	Histopatolojik tanı	Tümör yerleşim yeri
Grainger R (72)	0.25	Adenokarsinom	İleoçekal valf
Llarena IR(73)	19	Adenokarsinom	Anastomoz yakınında
Kadow C(74)	14	Adenokarsinom	Anastomozda
Gepi-Attee S(75)	25	Villöz adenom	Anastomozda
Gregoire M(76)	8	Adenokarsinom	Anastomoz yakınında
Tellez Martinez-Fornez M(77)	12	Adenokarsinom	Üreterointestinal anastomozda
Shokeir AA(78)	19	Ürotelyal karsinom	Anastomozda
Yip SK(79)	Belirtilmemiş	Villöz adenom	mesanede
Bono Arino A(80)	27	Taşlı yüzük hücreli karsinom	Vezikointestinal anastomozda
Harzmann R(81)	17	Adenokarsinom	Belirtilmemiş
Steg A(82)	31	Adenokarsinom	Üreterokolik anastomozda
Golomb J(83)	24	Ürotelyal karsinom	Anastomozda
Golomb J(83)	8	Yulaf hücreli karsinom	Anastomozda
*Kirby RS(84)	>8	Adenokarsinom	Belirtilmemiş
Khawaja MA(85)	-	Adenokarsinom	-
Gousse AE(86)	-	Tubulovillöz adenom	-
Goldman HB(87)	-	-	-
Soergel TM(88)	21	Ürotelyal karsinom	Belirtilmemiş
Soergel TM(88)	17	Ürotelyal karsinom	Belirtilmemiş
Soergel TM(88)	20	Ürotelyal karsinom	Belirtilmemiş

*Primer hastalık: Serviks kanseri. Diğer tüm hastalarda ise primer hastalık benign patolojilerdir (nörojen mesane, siklofosfamide bağlı sistit, mesane ekstrofisi v.s.).

İhtimali olduğundan tüberküloza bağlı augmentasyon sistoplastilerinden sonra gelişen malignitelerin nedeni konusunda tam fikir birliği yoktur (93,94). Tüberküloz nedeniyle augmentasyon sistoplastisi yapılacak hastalara etyolojik nedenin yapılacak ameliyat kadar asıl patolojiye bağlı da olabileceği söylenerek sekonder malignansi açısından uyarılmalıdırlar. Augmentasyondan sonra çok kısa süre içinde tümör gelişenlerde ise bu durum sistoplastiden ziyade daha önce var olan bir faktörden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

İleosistoplastilerde gelişen sekonder tümörler içinde en çok bildirilen histopatolojik tip adenokarsinom olup daha nadir olarak da ürotelyal karsinom olguları bildirilmiştir. Latent süre 2-40 yıl arasında değişmektedir. Tümörlerin çoğu ürointestinal anastomozda

veya yakınında oluşmuştur. Bir kısmında ise anastomozdan uzak bir alanda mesane veya barsakta gelişmiştir (Tablo 4).

Kolosistoplastiler içinde en fazla görülen sekonder tümör yine adenokarsinomdur (18 olgunun 9'unda). Latent süre ise daha kısa olup 0.25-31 yıl arasındadır. Tümörlerin çoğu anastomoz hattında gelişmiştir (Tablo 5).

Rektal mesane

Günümüzde diğer diversiyon yöntemleri kadar sık uygulanmamaktadır. Sekonder malignansi görülen 6 vaka bildirilmiştir (78,81,95-98). Tümü adenokarsinom olup üriner diversiyondan 6-28 yıl sonra ortaya çıkmışlardır. Çoğu tümör anastomoz yerleşimlidir (Tablo 6). Rektal mesane ve sekonder malignansi ilişkisinin incelendiği en geniş kapsamlı seri Boyce-Vest diversiyonu

“Benign hasatlıklar nedeniyle, izole intestinal segmentlerin kullanıldığı üriner diversiyon ameliyatlarından sonra malign tümör gelişmesine kadar geçen süre 21.5 (2-40) yıl iken benign tümör gelişmesine kadar geçen süre ise 22 (5-25) yıldır.”

(proksimal diversiyon ve rektal poş) uygulanan ve en az 12 yıl izlenen 22 olguluk seridir (99). Hastalar düzenli aralıklarla idrar kültürü, idrar sitolojisi, biyopsi ve sigmoidoskopiler ile izlenmişlerdir. Ancak hiçbir hastada izlem süresi içinde premalign veya malign lezyon rapor edilmemiştir.

Kontinan diversiyonlar

Kontinan rezervuar ve ortotopik mesaneler son 10-15 yılda oldukça popüler olmuşlardır. Günümüze kadar bildirilen 14 kontinan üriner rezervuarlı hastanın 9'unda malign, 5'inde benign tümör gelişmiştir (100-112). Bunlarda en sık gelişen tümör tipi adenokarsinomdur. Tümörlerin çoğu kolonik segmentin kullanıldığı kontinan rezervuarlarda gelişmiştir. Olgular ile ilgili ayrıntılı bilgi Tablo 6'da verilmiştir.

Konservatif tedavilere yanıt vermeyen nörojen mesaneli 65 çocuk ve adolesan hastaya üriner diversiyon (Mainz pouch I) yapılmış ve bu hastalar ortalama 8.7 (0.9-18) yıl düzenli aralıklarla takip edilmişlerdir. Bu süre içinde hiçbir hastada malignite görülmemiştir (113). Primer tümörün mesane ürotelyal karsinomu olduğu ve sistektomi sonrası ortotopik mesane yapılan ve sonrasında yeni mesane içinde ürotelyal karsinom bildirilen 3 olgu mevcuttur (114-116). Ancak bu tümörler orijinal makalelerde üriner diversiyon ile ilişkilendirilmeyerek primer tümöre bağlı implantasyon olarak değerlendirilmişlerdir.

Latent Dönem

Latent dönem ilk cerrahiden sonra sekonder tümör gelişene kadar geçen süreyi ifade etmektedir. Benign hasatlıklar nedeniyle, izole intestinal segmentlerin kullanıldığı üriner diversiyon ameliyatlarından sonra malign tümör gelişmesine kadar geçen süre 21.5 (2-40) yıl iken benign tümör gelişmesine kadar geçen süre ise 22 (5-25) yıldır. Malign hastalıklar nedeniyle, izole intestinal

Tablo 6. Kontinan diversiyonlar içinde bildirilen sekonder tümörler

<i>Araştırmacı</i>	<i>Diversiyon tipi</i>	<i>Latent süre (yıl)</i>	<i>Histopatolojik tanı</i>	<i>Tümör yerleşim yeri</i>
*Shokeir AA78	Rektosigmoid mesane	18	Adenokarsinom	Anastomozda
***Harzmann R81	Rektal mesane	28	Adenokarsinom	Anastomozda
***Metzger PP95	Rektal mesane	25	Adenokarsinom	Anastomozda
*Shabaan AH96	Rektosigmoid mesane	11	Adenokarsinom	Anastomozda
*Kotanagi H97	İleoçekal rektal mesane	6	Adenokarsinom	İleoçekal valf
Phillips TH98	Rektal mesane	16	Adenokarsinom	Üreterokolonik anastomoz
*Stillwell TJ100	Kolonik ortotopik mesane	4 ay	Adenom	Mesane tabanı
*Albertini JJ101	Florida poş	7	Adenokarsinom	Poş içinde
*Albertini JJ101	Florida poş	1.3	Enflamatuvar polip	Anastomozda
*Lisle D102	İndiana poş	4	Adenokarsinom	Belirtilmemiş
*Ahlstrand C103	Kolonik poş	5.5	Adenokarsinom	İleoçekal valv, sağ kolon poş
*Redondo Martinez E104	Sigmoid mesane	1.25	Nefrojenik adenom	Üretrointestinal anastomoz
*Gazzaniga MS105	İndiana poş	2	Adenokarsinom	Anterior ve posterior barsak yüzeyi
*L'Esperance J0106	İndiana poş	5.5	Adenokarsinom	Poş içinde
*Uesugi T107	İndiana poş	9.5	Adenokarsinom	Anastomozda
*Frese R108	İleal ortotopik mesane	6	Karsinoid	Mesane tabanında
Okada H109	Ortotopik mesane	-	Adenom	-
**Raman JD110	İndiana poş	7	Tubulovillöz adenom	Poş anteriorunda, stomaya yakın
Robles MW111	İleal ortotopik mesane	-	Adenokarsinom	-
*Berberian JP112	İleal ortotopik mesane	20	Adenokarsinom	Poş içinde

*Primer hastalık: Mesanenin ürotelyal karsinomu

** Primer hastalık: Mesanenin küçük hücreli karsinomu

*** Primer hastalık: Benign

segmentlerin kullanıldığı üriner diversiyon ameliyatlarından sonra malign tümör gelişmesine kadar geçen süre 8 (1-22) yıl iken benign tümör gelişmesine kadar geçen süre ise 1.25 yıldır.

Benign hastalıklar nedeniyle yapılan üreterosigmoidostomiler sonrası benign tümör gelişmesine kadar geçen süre 20 (2-48) yıl iken malign tümör gelişmesine kadar geçen süre 26 (6-54) yıldır. Malign hastalıklar nedeniyle yapılan üreterosigmoidostomiler sonrası benign tümör gelişmesine kadar geçen süre 10 (1-21) yıl iken malign tümör gelişmesine kadar geçen süre 13 (6-27) yıldır (117,118). Primer hastalığın malign olması halinde idrar ve feçesin karışık karışmaması önemli olmadan tüm diversiyon tiplerinde sekonder malignansi gelişiminin daha kısa sürede olduğunu görmekteyiz.

Tümör spektrumu

Belirgin bir şekilde üreterosigmoidostomi ve izole intestinal segmentlerin kullanıldığı

diversiyonlardan sonra gelişen tümörlerin spektrumu birbirinden farklıdır. Üreterosigmoidostomi sonrası en sık görülen tümörler adenom ve adenokarsinomlardır. İzole barsak segmentlerinin kullanıldığı üriner diversiyonlardan sonra gelişen sekonder tümörlerin ise %72.6'sı adenom ve adenokarsinom iken, %27.4'ü transizyonel hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, leiomyosarkom veya küçük hücreli karsinomdur. Bu durum hayvan modellerinde de gösterilmiştir. Vesikosigmoidostomi ve proksimal kolostomili ratlarda sekonder tümör olarak adenom, adenokarsinom ve ürotelyal karsinomun meydana gelirken, sadece vesikosigmoidostomi yapılan ratlarda adenom ve adenokarsinom gelişmektedir (119). İdrar ve feçesin karıştığı ve karışmadığı üriner diversiyonlarda farklı tümör spektrumlarının görülmesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Üreterosigmoidostomilerle karşılaştırıldığında idrar ve karsinojenik içeriğinin izole üriner diversiyonlarda üro-

intestinal anastomozla daha yoğun olarak temasda bulunmaktadır. Sistoplastilerde daha geniş anastomoz hattının olması her iki epitelyal tarafta da tümör indüksiyonundan sorumlu tutulmuştur.

Tümör lokalizasyonu

Üreterosigmoidostomi ve izole intestinal segmentlerin kullanıldığı üriner diversiyonlardan sonra gelişen tümörlerin lokalizasyonları da birbirlerinden farklılık göstermektedir. Üreterosigmoidostomi sonrası gelişen tümörler sadece ürokolonik anastomoz hattında oluşurken izole intestinal segmentlerin kullanıldığı üriner diversiyonlarda gelişen tümörlerin %58'i ürointestinal anastomozda veya yakınında oluşmuştur. Geri kalan %42'si ise anastomozdan uzakta gelişmiştir. Bunun nedeni olarak izole barsak segmentinin kullanıldığı durumlarda idrarla temasın daha yoğun olması ancak idrarın feçesle karışması halinde ise idrarın dilüsyonu ve tüm kolona yayılması olarak gösterilmektedir (98).

“Malign değişime en hassas alan ürointestinal anastomoz hattıdır. Ürotelyum değişimi ve karsinogenezi başlatan çok önemli bir faktördür. Feçes varlığı neoplastik büyümeyi ilerletebilir ancak karsinogenez için çok gerekli bir faktör değildir.”

Tümör gelişim mekanizması

İntestinal segmentler ile üriner sistemin birleştirildiği durumlarda gelişen malign değişimin sebebi halen net olarak bilinmemektedir. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen verilere göre malign değişim birçok faktöre bağlı olup birçok evreden oluşmaktadır. Bu evreler, önce mukozal displazi, sonra benign polip veya adenom ve nihayet adenokarsinom olarak düşünülmektedir (5). İnsanlarda tümör oluşumuna kadar geçen sürenin çok uzun olması nedeniyle, üriner diversiyon ve sistoplastiler sonrası gelişen sekonder malignansilerin patogenezi anlayabilmek için güvenilir hayvan modelleri geliştirilmiştir. Bir rat yılı yaklaşık 30 insan yılına eşit olup, hayvan modellerindeki latent süre insan çalışmaları ile benzerlik göstermektedir (120). Hayvan modellerinde farklı vesikosigmoidostomi teknikleri ile idrar, feçes ve idrar/feçes karışımının ürotelyum ve intestinal segmentler üzerine olan neoplastik etkisi araştırılmıştır.

Vesikosigmoidostomi uygulanan Wistar-Furth cinsi ratlarda 8-11 aylık latent dönem sonrasında ürointestinal anastomoz hattında adenom ve adenokarsinom oluşmuştur (121). Kalble ve ark'nın yaptıkları rat çalışmalarında idrar ve feçesin karıştığı ve karışmadığı rektal mesanelerde tümör gelişim riski aynı olduğu gösterilmiştir (119,122). Hayvan çalışmalarında vezikosigmoidostomi sonrası anastomozda tümör gelişiminin gösterilmesi ve ratlarda aynı seansa yapılan proksimal kolostomi ile sekonder tümör gelişiminin önlenmesi sonucunda hidrolitik idrar enzimlerinin fekal karsinojenlerini aktive ettiği ve bu enzimlerin daha çok idrar ve feçesin karıştığı anastomoz hattında yoğunlaştığı düşünülmektedir.

Bazı tutarsızlıklara rağmen hayvan çalışmalarından çıkarılan sonuçlar şu şekilde özetlenebilir. Malign değişime en hassas alan ürointestinal anastomoz hattıdır. Üro-

telyum değişimi ve karsinogenezi başlatan çok önemli bir faktördür. Feçes varlığı neoplastik büyümeyi ilerletebilir ancak karsinogenez için çok gerekli bir faktör değildir. Çünkü yokluğunda hem premalign hem de malign değişiklikler görülebilmektedir.

Histopatolojik ve biyokimyasal değişiklikler

İdrar veya idrar/feçes karışımı ile temasta bulunduğu zaman gastrointestinal sistemde birtakım histopatolojik ve biyokimyasal değişiklikler olmaktadır. Ancak bu değişikliklerin ne derecede malign değişime sebep olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Histopatolojik değişiklikler

Üriner diversiyonlar sonrası kondüit veya rezervuarlarda bir takım histopatolojik değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler kullanılan gastrointestinal segmente ve diversiyon sonrası geçen süreye göre hastadan hastaya değişiklik göstermektedir (123). Bu değişikliklerin derecesi ortamda bakteri, taş, kateter veya feçes varlığına göre de değişmektedir. Kronik olarak idrara maruz kalan intestinal segmentlerde villöz atrofi, kronik mukozal enflamasyon, muskularis mukozada kalınlaşma ve submukozal ödem görülmektedir. Üreterosigmoidostomili hastalarda ürointestinal anastomoz hattından protrüde lezyonlardan endoskopik olarak yapılan biyopsilerde histolojik olarak enflamatuar granülomlar görülmüştür (124,125).

İleal kondüitlerde ise en erken cerrahiden 1 hafta sonra başlamak üzere ilerleyici villöz atrofi (123,126-128) ve goblet hücre hiperplazisi olmaktadır (129-134). Bu kronik mukozal enflamatuar değişiklikler daha çok üreteral orifisler ve stomada görülmektedir (123).

İleal ortotopik mesanede 3 yıla kadar villöz yapılarla belirgin kısılma ve goblet hücre hiperplazisi görülmektedir. Üç yıldan sonra ise mukoza progresif olarak düzleşmekte ve 6 yıl sonra epitel düz ve avillöz olmaktadır. İleal ortotopik mesanede bu değişiklikler insan ve hayvan çalışmalarında çok iyi gösterilmiştir (129-134). İleal ortotopik mesane ameliyatı yapılan hastalara 5-7 yıl süreyle düzenli aralıklarla endoskopi yapılmış ve ileal mukozadan biyopsiler alınmıştır. Mukozada inceme, goblet hücrelerinde hiperplazi ve villöz atrofi görülürken malignite görülmemiştir (134-136). Araştırmacılar bu değişiklikleri premalign olmaktan ziyade ortama adaptasyon bulguları olarak yorumlamışlardır.

Benzer bir çalışmada ise 4 yıl süreyle izlenen 30 hastada mukozal inceme ve villöz atrofi ve sialomüsün salgılayan goblet hücre

sayısında artış saptanırken displazi ve atrofi görülmemiştir (137). İleal mukoza değişikliklerini inceleyen, ancak izlem süresinin 10 yıl gibi daha uzun olduğu bir başka çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (123).

Gastrik segmentin kullanıldığı üriner diversiyonlardaki histopatolojik değişiklikleri inceleyen çok az insan çalışması mevcuttur. Ratlarda yapılan çalışmalarda gastrosistoplasti sonrası glandüler hipertrofi ile beraber metaplastik, hiperplastik ve displastik mukozal değişiklikler görülmüştür (138). İntestinal segmentlerden farklı olarak enflamatuar değişiklikler görülmemiştir. Gastrik ve kolonik sistoplasti yapılan ve 10 yıl takip edilen 44 hasta ile ilgili histopatolojik çalışma sonuçlarına bakıldığı zaman kolosistoplasti grubunda olguların %50'si hafif enflamatuar değişiklikler gösterirken bir hastada intestinal mukozada displazi görülmüş ancak hiçbir hastada premalign değişiklik gözlenmemiştir. Gastrosistoplasti grubunda da hafif enflamatuar değişiklikler gözlenirken hiç displazi olgusuna rastlanmamıştır (139).

Metaplastik değişikliklerin bazıları ve displastik değişikliklerin çoğu premalign olarak düşünülmektedir. Ancak hiperplazi ve enflamasyonun neoplastik dejenerasyon ve malign değişimdeki rolü tam belli değildir. Hiperplazi ve enflamasyon herhangi bir kondüit veya rezervuarda görülmekte olup özellikle ürointestinal anastomoz hattında daha belirgin olarak göze çarpmaktadır. Bu faktörler neoplastik değişime katkıda bulunmasına rağmen malign değişimin başlayabilmesi için diğer başka faktörlere de ihtiyaç vardır.

Biyokimyasal değişiklikler

Müsin yapısındaki değişiklikler

Kolon mukozasının goblet hücreleri normal olarak nötral ve asidik (sialomüsün ve sulfomüsün) müsin salgılamaktadırlar. Sulfomüsünler normal kolonda daha baskın olup mukozal kript boyunca bulunurken, sialomüsünler tipik olarak sadece kriptlerin üst üçte birlik bölümünde bulunurlar (140,141). Karsinogenezin erken döneminde histokimyasal değişiklikler olmakta ve sialomüsünler daha baskın hale gelmektedirler. Kolon kanserli hastalarda tümöre yakın mukoza da kolonik mukus yapısında değişiklikler gözlenmiştir (bütün kript boyunca sialomüsün baskınlığı) (142). Kolonik karsinojenlere maruz kalan hayvanlarda tümör gelişiminden önce müsin yapısında aynı değişiklikler görülmüştür (143,144). Kolon mukozasından salgılanan müsindeki histokimyasal değişikliklerin malign değişim ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (145-148). Kolonik mukozada

sialomüsün miktarındaki artış birçok benign durumda da gözlemlendiğinden neoplazi için spesifik olarak düşünülmemelidir (149). Sialomüsün yapımındaki artışa benzer değişiklikler kolonik kondüit, üreterosigmoidostomi, augmentasyon sistoplastisi ve kontinan kolon rezervuarlarında da görülmektedir (125,140,150-153). Bazı araştırmacılar tarafından premalign olarak kabul edilse de bu değişikliklerin idrara maruz kalan intestinal mukozanın nonspesifik savunma mekanizması olduğu ve kanser riskini arttırmadığı düşünülmektedir. İleal ortotopik mesanelerde sayıca artmış goblet hücreleri tarafından salgılanan müsündeki histokimyasal değişikliklerin incelendiği bir çalışmada cerrahiden sonra 3 yıla kadar sulfomüsün hakimiyetinin olduğu, 3-6 yıl arasında mukozanın progresif olarak atrofiye uğradığı ve müsün yapımının azaldığı görülmüştür (135).

Diğer taraftan, özellikle üreterosigmoidostomi olmak üzere üriner diversiyon sonrası kolon müsündeki bu değişiklikler premalign bir lezyonun bulgusu olabileceğini savunan araştırmacılar vardır. Üreterosigmoidostomi sonrası ürointestinal anastomozda sialomüsün yapımında artışın gösterilmesine ilave olarak, normal mukozada bulunmayan, ancak premalign ve malign mukozada görülen "peanut-aglutinin binding müsün" oranındaki artışın da karsinogenezin bir bulgusu olabileceği savunulmaktadır (125).

Ornitin dekarboksilaz'ın önemi

Ornitin dekarboksilaz (ODC) ornitini putresine çeviren katalitik bir enzimdir. ODC aktivitesindeki artış hücre proliferasyonunu arttırırken (154,155), inhibisyonu ratlarda mukozal büyümeyi baskılamaktadır (156). Bu şekilde ODC aktivitesindeki artışın kolon kanserlerini indüklediği düşünülmektedir. N-nitroso bileşikler (157) ve yağ asitleri (158), kolonik karsinogenler olup ODC aktivitesini arttırdıkları bilinmektedir. İnsan kolorektal adenom ve adenokarsinomlarında ve ratlarda ürointestinal anastomoz hattında ODC aktivitesinde artış tespit edilmiştir. Vesikosigmoidostomili ratlarda proksimal kolon ile karşılaştırıldığında ürointestinal anastomozda ODC aktivitesinde artış göze çarpmaktadır (159).

Kolon müsün yapımındaki değişikliklerde olduğu gibi ODC düzeylerinde artış da benign durumlarda görülebilmektedir. Ancak kolon kanseri riski yüksek olan kişilerde ODC düzeylerindeki artış anormal proliferasyonun erken bulgusu olarak düşünülmektedir. (149). Bir hayvan çalışmasında üreterosigmoidostomi yapılan ratlarda premalign değişim öncesi anastomoz hattı ODC düzeyi anastomoz proksimalindeki kolondan daha

“Sonuç olarak N-nitrosaminlerin üriner diversiyonlarda malign değişimdeki rolü halen tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar üreterosigmoidostomili ratlarda bu ilişkiyi ortaya çıkarırken (163), bazı araştırmacılar bu bileşiklerin olmadığı ortamda da malign değişim göstermişler ve malign değişim için ortamda olmalarının şart olmadığını belirtmişlerdir.”

fazla bulunmuştur (159). Araştırmacılar bu bulgular eşliğinde üreterosigmoidostomi yapılan kişilerde belli aralıklarla endoskopi ve anastomoz hattı biyopsisi ile ODC düzeyine bakılmasının tümör gelişimini takip etmek açısından anlamlı olabileceğini belirtmişlerdir.

N-Nitrosaminler'in önemi

Gram (-) bakteriler normal olarak idrarda bulunan nitratı nitrite redükte ederler ve böylece nitrit ve sekonder aminlerin N-nitroso bileşiklerine dönüşümünü katalize ederler. (160-162). N-nitroso bileşikler sağlıklı kişilerin feçeslerinde veya steril idrarda çok az miktarda bulunur. Üreterosigmoidostomi sonrası rektal içerikte bol miktarda bulunmaktadı (163-165). Ancak idrarda N-nitroso bileşiklerinin oluşumu için feçes ile idrarın karışmasına gerek yoktur. İleal veya kolon kondüitlerinde, augmentasyon sistoplastilerinde yüksek miktarda nitrosaminlerin bulunduğu tespit edilmiştir(166).

N-nitroso içeren bileşiklerin tümörjenik olduğu ilk defa 1956 yılında hayvan modellerinde gösterilmiştir (167). Bu nedenle N-nitrosaminlerin üriner diversiyon sonrası malignansilerin oluşumunda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (164). N-nitrosaminlerin ve analoglarının DNA'yı alkaliye ve metilize ettikleri, tek zincir kırıklarına neden olarak hücre hasarı yaptıkları ve bu şekilde mutajenik ve tümörjenik etki gösterdikleri düşünülmektedir.

Feçes ve idrarın karıştığı durumda ortamda nitrosamin oluşumuna gerek kalmadan

da tümör geliştiğini gösteren çalışma bulunduğ gibi (122), nitrosamin oluşumunu engelleyen ilaçların verilmesi halinde tümör gelişme sıklığında değişim olmaması da bazı araştırmacıları nitrosaminlerin tümör gelişimdeki rolünü sorgular hale getirmiştir. Ratlara N-nitrosamin oluşumunu inhibe eden askorbik asid verildiğinde N-nitrosamin miktarı azalmakta ancak tümör gelişme sıklığında değişim olmamaktadır (168,169). Ancak bu çalışmada sadece bir nitrosamin bileşiği bakıldığı için bu tümörlerde nitrosaminlerin rolünün olmadığı anlamına gelmemelidir. Ayrıca sütür hattındaki nitrosamin konsantrasyonu rektal içerikten farklı olabileceği ve sütür hattında askorbik asidin olmayabileceğini de aklıda tutmak gerekir.

Az sayıda hasta içeren bir klinik çalışmada ise askorbik asit verilmesi, rektal içeriğin nitrosamin düzeyinde azalmaya sebep olmuş, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (170).

Sonuç olarak N-nitrosaminlerin üriner diversiyonlarda malign değişimdeki rolü halen tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar üreterosigmoidostomili ratlarda bu ilişkiyi ortaya çıkarırken (163), bazı araştırmacılar bu bileşiklerin olmadığı ortamda da malign değişim göstermişler ve malign değişim için ortamda olmalarının şart olmadığını belirtmişlerdir (122).

İnflamatuar reaksiyonun önemi

Enfeksiyon veya doku hasarına karşı gelişen enflamatuar yanıtın malign değişime katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. İn vitro ve in vivo hayvan çalışmalarında kronik enflamatuar dokularda ve üreterosigmoidostomi sonrası ürointestinal anastomozda epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü ve sitokin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca makrofajlar da nitrat ve nitrit üretilen nitrosamin miktarını

“Üriner diversiyon sonrası gelişen malignansilerin geç farkına varılması, metastazlara ve mortalite oranlarında yükselmeye sebep olmaktadır. Bu nedenle düzenli aralıklarla endoskopik kontroller ve kondüit uygulananlarda stoma kontrolü yapılmalıdır.”

arttırılmakta ve karsinojenik etkili serbest oksijen radikalleri üretebilmektedir (171). Üreterosigmoidostomi sonrası tümör gelişen ratlarda inflamatuvar uyarı sonrası makrofajlardan süperoksid üretimi, tümör gelişmeyenlerden daha fazla bulunmuştur (172).

Üriner diversiyonlarda anastomoz hattında proliferatif değişiklikleri açıklayacak bir teori de ürointestinal sınırdaki lokal prostaglandin formasyonudur. Prostaglandinler ve diğer eikozanoidler kolon kanseri gibi proliferatif dokularda bulunmalarından dolayı bunların enzimleri (COX-1 ve COX-2) araştırma altındadır. Karsinogenezin her aşamasında eikozanoidlerin oldukça önemi bulunmaktadır. Birçok çalışma aspirin, diklofenak, ibuprofen, indometazin, piroksikam ve naproksen gibi prostaglandin sentezini inhibe eden birçok antiinflamatuvar ilaçların kolon kanseri dokusunda sadece prostaglandin konsantrasyonunu azaltmadıkları, COX-1 ve COX-2'yi inhibe ederek tümör yükü, tümör insidansı ve tümör metastazını da azalttıklarını göstermiştir (173,174). Hayvan çalışmalarında celecoxib ve rofecoxib gibi selektif COX-2 inhibitörlerinin kolon tümör ağırlığı ve tümör sayısını azaltabildikleri gösterilmiştir (173).

Kaynaklar

1. Simon J. Ectopia vesicae (absence of the anterior walls of the bladder and pubic abdominal parietes): operation for diverting the orifices of the ureters into the rectum, temporary success, subsequent death, autopsy. *Lancet* 1852; 2:568-70.
2. Hammer E. Cancer du colon sigmoide dix ans apres implantation des ureteres d'une vessie exstrophique. *J Urol Nephrol*. 1929; 28:260-3.
3. Smith P and Hardy GJ. Carcinoma occurring as a late complication of ileocystoplasty. *Brit J Urol*. 1971;43:576-9.
4. Shousa S, Scott J, Polak J: Ileal loop carcinoma after cystectomy for bladder extrophy. *Brit Med. J* 1978;2: 397-8.
5. Husmann DA, Spence HM. Current status of tumor of the bowel following ureterosigmoidostomy: a review. *J Urol*. 1990; 144: 607-10.
6. Kalble T, Tricker AR, Friedl P. Ureterosigmoidostomy: long-term results, risk of carcinoma and etiological factors for carcinogenesis. *J Urol*. 1990;144:1110-14.
7. Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ et al. Neoplasia after ureterosigmoidostomy. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1632-38.
8. Kalble T, Tricker AR, Mohring K et al. The role of nitrate, nitrite and N-nitrosamines in the carcinogenesis of colon tumors following ureterosigmoidostomy. *Urol Res*. 1990;18:123-9.
9. Gittes RF. Carcinogenesis in ureterosigmoidostomy. *Urol Clin North Am*. 1981;13:201-05.
10. Stewart M, Macrae EA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: A colonoscopy survey. *Br J Surg*. 1982;69:414-16.

İzlem ve Tedavi

Üreterosigmoidostomi yapılan hastalarda yıllık olarak gaitada gizli kan bakılması ve endoskopi yapılmalıdır (175). Ancak üreterosigmoidostomi sonrası endoskopik kontrolleri 10 yıl sonra başlamak üzere yıllık öneren yazarlar da mevcuttur. Benign tümör görülmesi halinde polipektomi yapılabilir. Displazi veya karsinom olgularında lezyon, ürointestinal anastomoz ve lenfatik drenajına yönelik cerrahi girişim yapılmalı ve mevcut diversiyon kondüite çevrilmelidir.

Üriner diversiyon sonrası gelişen malignansilerin geç farkına varılması, metastazlara ve mortalite oranlarında yükselmeye sebep olmaktadır. Bu nedenle düzenli aralıklarla endoskopik kontroller ve kondüit uygulanarlarda stoma kontrolü yapılmalıdır. İzole intestinal segment kullanılan üriner diversiyonlardan sonra görülen tümörlerin yaklaşık %12'si postoperatif 5 yıl içinde gelişmesinden dolayı postoperatif 3. yıldan sonra yıllık endoskopik takipler önerilmektedir (118). Ancak yeni başlayan hidronefroz ve hematüri görülmesi halinde veya ultrasonografi, ürografi veya bilgisayarlı tomografide şüpheli

lezyonlar olması halinde hemen endoskopi yapılmalıdır (117). Bazı yazarlar ameliyattan 10 yıl sonra başlamak üzere yıllık izlem önermektedirler (175). Bu izlem yeni mesanenin endoskopisi ve radyolojik görüntülemidir. Mukus nedeniyle sitoloji önerilmemektedir. İdrarda mikrosatellit analizinin kanser-spesifik DNA değişikliklerini gösterebileceğini belirten araştırmacılar vardır (65).

Sonuç

1. İntestinal segmentlerin kullanıldığı tüm üriner diversiyonlarda tümör gelişme riski artmaktadır.
2. Tümör gelişmesine kadar geçen süre genellikle uzundur.
3. Gelişen tümörün histopatolojik tipi kullanılan diversiyona ve primer hastalığa göre değişmektedir.
4. Tümör gelişimi için idrar ve feçesin mutlaka karışması gerekmemektedir.
5. Tümör gelişim mekanizması tam anlaşılmış değildir. Multifaktoriyel olup birkaç evreden oluşmaktadır.
6. Bu hastalar bütün yaşamları boyunca düzenli aralıklarla takip edilmelidir.

11. Berg NO, Fredlund P, Mansson W, Olsson SA. Surveillance colonoscopy and biopsy in patients with ureterosigmoidostomy. *Endoscopy*. 1987;19:60-3.
12. Fichtner J. Follow-up after urinary diversion. *Urol Int*. 1999;63:40-5.
13. Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am*. 1950;30:1511-21.
14. Kochevar J. Adenocarcinoid tumor, goblet cell type, arising in a ureteroileal conduit: a case report. *J Urol*. 1984;131:957-9.
15. Strand WR, Alfert HJ. Nephrogenic adenoma occurring in an ileal conduit. *J Urol*. 1987;137:491-2.
16. Sakano S, Yoshihiro S, Joko K, et al. Adenocarcinoma developing in an ileal conduit. *J Urol*. 1995;153:146-48.
17. Ng FC, Woodhouse CR, Parkinson MC. Adenocarcinoma in an ileal conduit. *Br J Urol* 1996;77:321-2.
18. Tsuboniwa N, Miki T, Kuroda M, et al. Primary adenocarcinoma in an ileal conduit. *Int J Urol*. 1996;3:64-6.
19. Yamada Y, Fujisawa M, Nakagawa H, et al. Squamous cell carcinoma in an ileal conduit. *Int J Urol*. 1998;5:613-14.
20. Kerfoot BP, Steele GS, Data MW, et al. Carcinoid tumor in an ileum conduit diversion. *J Urol*. 1999;162:1685-86.
21. Wielding S, Fineron P, Driscoll PJ, Anderson DN. Late malignant change in an ileal conduit. *Int J Urol*. 2008;15:99-101.
22. Tomera KM, Unni KK, Utz DC. Adenomatous polyp in an ileal conduit. *J Urol*. 1982;125:1025-26.
23. Peterson NE. Adenoma of ileal conduit. *J Urol*. 1984;131;1171-2.
24. Klink J, Rutland H, Harik L, Ogan K. Primary carcinoid tumor in an ileal conduit. *Urology* 2006;68:672.

25. Chiang MS, Minton JP, Clausen K, et al. Carcinoma in colon conduit urinary diversion. *J Urol*. 1982;127:1185-7.
26. Marchetti DL, Piver MS, Tsukada Y. Adenocarcinoma in an isolated sigmoid urinary conduit. *Obstet Gynecol* 1984;63: 545-565.
27. Wilson JW, Morales A. Development of adenocarcinoma in transverse colon conduit. *Urology* 1982;20:182-3.
28. Pelaez C, Leslie JA, Thompson IM. Adenocarcinoma in a colon conduit. *J Urol*. 2002;167:1780.
29. Kedar R, Arger PH, Rovner ES. Colonic polyp in a urinary diversion causing hematuria: Diagnosis on ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 2000;19:797-9.
30. Erb RE, Kaufman AJ, Koch MO, et al. Adenocarcinoma in a sigmoid conduit: Case report. *Urol Radiol*. 1990;12:115-7.
31. Banigo AG, Waisman J, Kaufman JJ. Papillary (transitional) carcinoma in an ileal conduit. *J Urol* 1975;114:626-7.
32. Allan DM. Recurrent transitional cell carcinoma complication ileal conduit. *Br J Urol*. 1976;48:60.
33. Wajzman Z, Baumgartner G, Mervin C. Transitional cell carcinoma of ileal loop following cystectomy. *Urology* 1975;5:255-6.
34. Rosvanis TK, Rohner TJ, Abt AB. Transitional cell carcinoma in an ileal conduit. *Cancer* 1989;63:1233-36.
35. Soloway MS, Myers GH Jr, Burdick JF, et al: Ileal conduit exfoliative cytology in the diagnosis of recurrent cancer. *J Urol*. 1972;107:835-39.
36. Grabstald H: Carcinoma of ileal bladder stoma. *J Urol*. 1974;112: 332-34.
37. Rubin BE, Rodriguez E, Mangasarian R, et al: Recurrent transitional cell carcinoma in an ileal conduit. *Urol Radiol*. 1979;1:61-2.

38. Curran FT, and Fuggle WJ: Transitional cell carcinoma in an ileal conduit. *Postgrad Med J*. 1986;62:769-71.
39. Roberts SD, Williams HJ, and Resnick MI: Metastatic transitional cell carcinoma in an ileal conduit following cystectomy. *J Urol*. 1987;137: 734-35.
40. Shioji Y, Morita T, and Tokue A: Transitional cell carcinoma in the ileal conduit following radical cystectomy and nephroureterectomy. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35:416-17.
41. Celma DA, Tremps VE, Planas MJ, et al. Transitional cell carcinoma relapse in uretero-ileal conduit after radical cystectomy. *Actas Urol Esp*. 2008;32:642-4.
42. Ali-el-Dein B, El-Tabey N, Abdel-Latif M, et al. Late uro-ileal cancer after incorporation of ileum into the urinary tract. *J Urol*. 2002;167:84-8.
43. Takashashi A, Tsukamoto T, Kumamoto Y, et al. Adenocarcinoma arising in the ileal segment of a defunctionalized ileocystoplasty. *Hinyokika Kyo* 1993;39:753-5.
44. Fernandez-Arjona M, Herrero L, Romero JC, et al. Synchronous signet ring cell carcinoma and squamous cell carcinoma arising in an ileocystoplasty. Case report and review of the literature. *Eur Urol*. 1996;29:125-8.
45. Jung JL, Abouelfadel Z, Dettloff H. Adenocarcinoma developing on an ileal loop after augmentation cystoplasty. *Ann Urol*. 1996;30:69-71.
46. Koizumi S, Johnin K, Kataoka A, et al. Adenocarcinoma occurring 37 years after augmentation ileocystoplasty for tuberculous bladder atrophy: report of a case. *Hinyokika Kyo* 1997;43:743-745.
47. Ishida T, Koizumi H. A case of adenocarcinoma of the reconstructed bladder following ileocystoplasty. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1997;88:439-42.
48. Barrington JW, Fulford S, Griffiths D, Stephenson TP. Tumors in bladder remnant after augmentation cystoplasty. *J Urol*. 1996;157:482-6.
49. Carr LK, Herschorn S. Early development of adenocarcinoma in a young woman following augmentation cystoplasty for undiversion. *J Urol*. 1997;157:2255-6.
50. Louis L, Vanegas JP, Schulam CC, Simon J. Carcinoma of urinary derivation. A case and review of the literature. *Acta Urol Belg*. 1997;65:81-3.
51. Yoshida T, Kom CJ, Konishi T, et al. Adenocarcinoma of the bladder 19 years after augmentation ileocystoplasty: report of a case. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1998;89:54-7.
52. el Otmany A, Hamada H, al Bouzidi A, et al. Carcinome malpighien sur ileocystoplastie d'agrandissement pour vessie tuberculeuse. *Prog Urol*. 1999;9:534-536.
53. Nahas WC, Iizuka FH, Mazzucchi E, et al. Adenocarcinoma of an augmented bladder 25 years after ileocystoplasty and 6 years after renal transplantation. *J Urol*. 1999;162:490-1.
54. Lane T, Shah J. Carcinoma following augmentation ileocystoplasty. *Urol Int* 2000;64:31-2.
55. Sato M, Fukui S, Fujita I, et al. Adenocarcinoma of the ileal segment with transitional cell carcinoma of the bladder following ileocystoplasty: a case report. *Hinyokika Kyo* 2000;46:33-6.
56. Takasaki E, Murahashi I, Toyoda M, et al. Signet ring adenocarcinoma of ileal segment following ileocystoplasty. *J Urol*. 1983;130:562-3.
57. Leedham PW, England HR. Adenocarcinoma developing in an ileocystoplasty. *Br J Surg*. 1973;60:158-60.
58. Egbert BM, Kraft JK, Perkash I. Undifferentiated sarcoma arising in an augmented ileocystoplasty patch. *J Urol*. 1980;123: 272-4.
59. Kamidono S, Arakawa S, Umezu K, et al. A rare case of adenocarcinoma of bladder following augmentation enterocystoplasty. *Hinyokika Kyo* 1985;31:315-18.
60. Hasegawa S, Ohshima S, Kinukawa T, et al. Adenocarcinoma of the bladder 29 years after ileocystoplasty. *Br J Urol*. 1988;61:162.
61. Stone AR, Davies N, Stephenson TP. Carcinoma associated with augmentation cystoplasty. *Br J Urol*. 1987;60:236-8.
62. Kawamura S, Takata K, Yoshida I, Seino K. A rare case of adenocarcinoma following ileocystoplasty. *Hinyokika Kyo* 1987;33:1455-8.
63. Monnerat R, Pesqueira Santiago D, Pereiro-Alvarez M, et al. Adenocarcinoma in ileocystoplasty. *Acta Urol Esp*. 1997;21:614-16.
64. Ulmer M, Cormieu L, Hubert J. Carcinomatous degeneration of augmentation enterocystoplasty. *Prog Urol*. 2000;10:450-5.
65. Docimo SG, Chow NH, Steiner G, et al. Detection of adenocarcinoma by urinary microsatellite analysis after augmentation cystoplasty. *Urology* 1999;54:561.
66. Moudouni SM, Ennia I, Turlin B, et al. Carcinomatous degeneration on augmentation ileocystoplasty for tuberculous bladder. *Ann Urol*. 2003;37:33-5.
67. Armah HB, Krasinskas AM, Parwani AV. Tubular adenoma with high-grade dysplasia in the ileal segment 34 years after augmentation ileocystoplasty: report of a first case. *Diagn Pathol*. 2007;2:29.
68. King PH, Osborn DE, Mackay EH. Tubulovillous adenoma arising 30 years after ileocystoplasty. *J Clin Pathol*. 1992;45:928-9.
69. Ueda Y, Suzuki T, Jun Q, et al. An adenocarcinoma arising from the urinary bladder 37 years after bladder augmentation using the ileum. *Hinyokika Kyo* 2009;55:145-8.
70. Yoneyama T, Okamoto A, Imai A, et al. Adenocarcinoma of the ileal segment 40 years after ileocystoplasty: a case report. *Hinyokika Kyo* 2007;53:589-91.
71. Nakata W, Inoue H, Yoshida T, et al. A rare case of transitional cell carcinoma of the ileum segment arising 43 years after ureteroileocystoplasty due to tuberculous bladder atrophy. *Hinyokika Kyo* 2005;51:813-6.
72. Grainger R, Kenny A, Walsh A. Adenocarcinoma of the cecum occurring in a caecocystoplasty. *Br J Urol*. 1988;61:164-5.
73. Liarena Ibarguren R, Pertusa Pena C, Zabala Egurrola JA, Olaizola Fuertes G. Adenocarcinoma of the colon. Occurrence on colonocystoplasty. *Arch Esp Urol*. 1989;45:459-61.
74. Kadow C, Heaton ND, Paes T, et al. Adenocarcinoma in a substitution cystoplasty. *Br J Urol* 1989;63:649-50.
75. Gepi-Attee S, Ganabathi K, Abrams PH, MacIver AG. Villous adenoma in augmentation colcystoplasty: a case report and discussion of the pathogenesis. *J Urol*. 1992;147:128-30.
76. Gregoire M, Kantoff P, de Wolf WC. Synchronous adenocarcinoma and transitional cell carcinoma of the bladder associated with augmentation: case report and review of the literature. *J Urol*. 1993;149:115-18.
77. Tellez Martinez-Fornes M, Burgos Reville FJ, Del Hoyo Campos J, et al. Metastasizing adenocarcinoma of the colon in a patient with caecocystoplasty. *Acta Urol Esp*. 1993;17:80-3.
78. Shokeir AA, Shamaa M, El-Mekresh MM, et al. Late malignancy in bowel segments exposed to urine without the fecal stream. *Urology* 1995;46:657-61.
79. Yip SK, Wong MP, Cheung MC, Li JH. Mucinous adenocarcinoma of renal pelvis and villous adenoma of bladder after caecal augmentation of bladder. *Aust N Z J Surg*. 1999;69:247-248.
80. Bono Arino A, Sanz Velez JI, Esclarin Duny MA, et al. Signet ring-cell adenocarcinoma in colcystoplasty. *Acta Urol Esp*. 2001;25:312-14.
81. Harzmann R, Kopper B, Carl P. Cancer induction by urinary drainage or diversion through intestinal segments. *Urologe A*. 1986;25:198-203.
82. Steg A, Conquy S, Teyssier P, et al. Cancer of the colon following ureterosigmoidostomy or following bladder enlargement using a colonic graft. *Ann Urol*. 1985;19:283-7.
83. Golomb J, Klutke CG, Lewin KJ, et al. Bladder neoplasms associated with augmentation cystoplasty: report of 2 cases and literature review. *J Urol*. 1989;142:377-80.
84. Kirby RS, Lloyd-Davies RW. Adenocarcinoma occurring within a caecocystoplasty. *Br J Urol*. 1985;57:357-8.
85. Khawaja MA, Thompson EM, Williams G. Adenocarcinoma of the residual bladder following caecocystoplasty for cyclophosphamide-induced cystitis. *Br J Urol*. 1996;78:465-6.
86. Gousse AE, Safir MH, Cortina G, et al. Tubulovillous adenoma in the cecal segment after cecocystoplasty. *J Urol*. 1998;160:490-1.
87. Goldman HB, Dmochowski RR, Noe HN. Nephrogenic adenoma occurring in an augmented bladder. *J Urol*. 1996;155:1410.
88. Soergel TM, Cain MP, Misseri R, et al. Transitional cell carcinoma of the bladder following augmentation cystoplasty for the neuropathic bladder. *J Urol*. 2004;172:1649-51.
89. Jamil F. Towards a catheter free status in neurogenic bladder dysfunction: a review of bladder management options in spinal cord injury (SCI). *Spinal Cord*. 2001;39:355-361.
90. Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse Dp, et al. Excess risk of bladder cancer in spinal injury: Evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83:346-51.
91. North AC, Lakshmanan Y. Malignancy associated with the use of intestinal segments in the urinary tract. *Urol Oncol*. 2007;25:165-67.
92. Gerharz HW, Turner WH, Kalble T, Woodhouse CRJ. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int*. 2003;91:143-49.
93. Mühlberger F. Bladder carcinoma following bladder tuberculosis. *Schweiz Rund Med Praxis* 1991;80:1046-47.
94. Takayama K, Kumazawa J, Minoda K. Bladder tumor occurring in the contracted bladder following urinary tract tuberculosis. *Eur Urol*. 1986;12:448-50.
95. Metzger PP. Adenocarcinoma developing in a rectosigmoid conduit used for urinary diversion. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1989;32:247-1.
96. Shaaban AA, Sheir KZ, El-Baz MA. Adenocarcinoma in an isolated rectosigmoid bladder: case report. *J Urol*. 1992;147:457-8.

97. Kotanagi H, Ito M, Koyama K, et al. Colon cancer in rectal bladder. *J Gastroenterol.* 2001;36:718-22.
98. Phillips TH, Ritchey ML, Dunn CD, Sarosdy MF. Complications of the Heitz-Boyer urinary diversion: case report of late development of malignancy. *J Urol.* 1991;146:159-61.
99. Boyce WH, Kroovand RL. The Boyce—Vest operation for exstrophy of the bladder: 35 years later. *Urol Clin North Am.* 1986;13: 307-20.
100. Stillwell TJ, Myers PR. Adenomatous polyp in defunctionalized colonic segment used as a urinary bladder. *Urology* 1988;32:538-40.
101. Albertini JJ, Sujka SK, Helal MA, et al. Adenocarcinoma in a continent colonic urinary reservoir. *Urology* 1998;51:499-500.
102. Lisle D, Cataldo P, Bibawi SE, Wood M. Colonic adenocarcinoma occurring in an Indiana pouch: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2000;43:864-7.
103. Ahlstrand C, Herder A. Primary adenocarcinoma of distal ileum used as outlet from a right colonic urinary reservoir. *Scand J Urol Nephrol.* 1998;32:70-2.
104. Redondo Martinez E, Rey Lopez. Adenoma nephrogenico en mucosa intestinal. Un caso en una anatomosis ureterosigmoidea. *J Arch Esp Urol.* 1998;51:284-86.
105. Gazzaniga MS, Turbow B, Ahlering TE, Shanberg AM. Adenocarcinoma in an Indiana pouch urinary diversion. *J Urol.* 2000;163:900.
106. L'Esperance JO, Lakshmanan Y, Trainer AF, et al. Adenocarcinoma in an Indiana pouch after cystectomy for transitional cell carcinoma. *J Urol.* 2001;165:901-2.
107. Uesugi T, Uno S, Hayashi K. Colonic adenocarcinoma associated with dysplastic lesions in an Indiana pouch. *J Urol.* 2002;168:2117.
108. Frese R, Doehn C, Baumgartel M, et al. Carcinoid tumor in an ileal neobladder. *J Urol.* 2001;165:522-3.
109. Okada H, Yamada Y, Nakamura I, et al. Adenoma in the orthotopic neobladder. *J Urol.* 1997;157:1358.
110. Raman JD, Gopalan A, Russo P. Tubulovillous adenoma in an Indiana pouch urinary diversion managed by endoscopic resection. *Int J Urol.* 2007;14:865-6.
111. Robles MW, Rutgers JK, Shanberg AM. Adenocarcinoma and dysplasia in an ileal neobladder after ileocystoplasty for interstitial cystitis. *Int J Surg Pathol.* 2004;12:63-5.
112. Berberian JP, Goeman L, Allory Y, et al. Adenocarcinoma of ileal neobladder 20 years after cystectomy. *Urology* 2006;68:1343.e9-10.
113. Stein R, Wiesner C, Beetz R, Pfitzenmeier J, Schwarz M, Thüroff JW. Urinary diversion in children and adolescents with neurogenic bladder: the Mainz experience. Part II: Continent cutaneous diversion using the Mainz pouch I. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:926-31.
114. Sanchez Zalabardo D, Lopez Ferrandis J, Arocena Garcia-Tapia J, et al: Recurrent urothelial tumor in orthotopic neobladder. *Actas Urol Esp.* 2001;25: 600-2.
115. Ide H, Kikuchi E, Shinoda K, et al. Carcinoma in situ developing in an ileal neobladder. *Urology* 2007;69:576e9-576e11.
116. Hara I, Hara S, Miyake H, et al: Carcinoma in situ spread to mucosa of sigmoid colon neobladder. *Urology* 2003;62:145.
117. Austen M, Kalble T. Secondary malignancies in different forms of urinary diversion using isolated gut. *J Urol.* 2004;172:831-38.
118. Kalble T, Austen M. Secondary malignancies following intestinal urinary diversion. In: *Advanced Urologic Surgery.* (Eds) Hohenfellner R, Fitzpatrick J, McAninch J. 3rd Edition. Chapter 73. Blackwell Publishing, 2005;481-483.
119. Kälble T, Busse K, Amelung F, et al. Tumor induction and prophylaxis following different forms of intestinal urinary diversion in a rat model. *Urol Res.* 1995;23:365-70
120. Peckham JC, Experimental oncology, In: Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH (eds). *The Laboratory Rat.* New York: Academic Press, 1979:119.
121. Crissey MM, Steele GD, Gittes RE. Rat model for carcinogenesis in ureterosigmoidostomy. *Science* 1980;207:1079-80.
122. Kalble T, Tricker AR, Berger M, et al. Tumor induction in a rat model for ureterosigmoidostomy without evidence of nitrosamine formation. *J Urol.* 1991;146:862-6.
123. Deane AM, Woodhouse CRJ, Parkinson MC. Histological changes in ileal conduits. *J Urol.* 1984;132:1108-11.
124. Bristol JB, Williamson RC. Ureterosigmoidostomy and colon carcinogenesis. *Science* 1981;214:351.
125. Shimamoto C, Hirata I, Takao Y, et al. Alteration of colonic mucin after ureterosigmoidostomy. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:526-31.
126. Gamer JW, Goldstein AMB, Cosgrove MD. Histology appearance of the intestinal urinary conduit. *J Urol.* 1975;114:854-7.
127. Goldstein MJ, Melamed MR, Grabslatel H, Sherlock, P. Progressive villous atrophy of the ileum used as a urinary conduit. *Gastroenterology* 1967;52:859-64.
128. Gracey M, Kay R, Bishop RF, et al. Mucosal morphology and bacterial flora of ileal conduits. *Invest Urol.* 1971;8:596-603.
129. Hall MC, Koch MO, Halter SA, Dahlstedt SM. Morphologic and functional alterations of intestinal segment following urinary diversion. *J Urol.* 1993;149:664-6.
130. Philippon BM, Kock NS, Hockenstrom T et al. Ultrastructural and biochemical changes in ileal reservoir mucosa after long-term exposure to urine. Study in patients with continent urostomy (Kock pouch). *Scand J Gastroenterol.* 1986;21: 1235-44.
131. Willen R. Morphological changes in intestinal mucosa in contact with urine. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1992;142:26-30.
132. Chen KK, Ho DM, Chen MT, Chang LS. Histological changes in the Kock pouch. *Br J Urol.* 1993;72:433-40.
133. DiTonno F, Fabris C, Mazzone E, et al. Ultrastructural mucosal appearance in the ileal neobladder. *Eur Urol.* 1997;31:108-11.
134. Aragona F, De Caro R, Parenti A, et al. Structural and ultrastructural changes in ileal neobladder mucosa: a 7-year followup. *Br J Urol.* 1998;81:55-61.
135. Parenti A, Aragona F, Bortuzzo G, et al. Abnormal pat-terns of mucin secretion in ileal neobladder mucosa: evidence of preneoplastic lesion? *Eur Urol.* 1999;35:98-101
136. Senkul T, Yildirim S, Iseri C, et al. Histopathologic changes in the mucosa of ileal orthotopic neobladder: findings in 24 patients followed up for 5 years. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37:202-04
137. Gatti R, Ferretti S, Bucci G, et al. Histological adaptation of orthotopic ileal neobladder mucosa: 4-year follow-up of 30 patients. *Eur Urol.* 1999;36:588-94
138. Klee LW, Hoover DM, Mitchell ME, Rink RC. Long-term effects of gastrocystoplasty in rats. *J Urol.* 1990;144:1283-7.
139. Vajda P, Kaiser L, Magyarlaki T, et al. Histological findings after colcystoplasty and gastrocystoplasty. *J Urol.* 2002;168:698-701
140. Marcheggiano A, Iannoni C, Pallone F, et al. Abnormal patterns of colonic mucin secretion after ureterosigmoidostomy. *Hum Pathol.* 1984;15:647-50.
141. Niv Y, Turani H, Fraser GM. Histochemical characterization of mucosal mucin in serial biopsies along the human colon. *Digestion* 1996;57:109-12.
142. Filipe MI, Branfoot AC. Mucin histochemistry of the colon. *Curr Top Pathol.* 1976;63:143-78.
143. Filipe MI. Mucous secretion in rat colonic mucosa during carcinogenesis induced by dimethylhydrazine. A morphological and histochemical study. *Br J Cancer.* 1975;32:60-77.
144. McGarrity TJ, Via EA, Colony PC. Qualitative and quantitative changes in sialomucins during 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in the rat. *J Natl Cancer Inst.* 1987;79:1375-82.
145. Filipe MI, Branfoot AC. Abnormal patterns of mucus secretion in apparently normal mucosa of large intestine with carcinoma. *Cancer* 1974;34:382-90.
146. Filipe MI, Munoz N, Matko I. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer. *Int J Cancer.* 1994;57:324-9.
147. Boland CR, Montgomery CK, Kim YS. Alterations in human colonic mucin occurring with cellular differentiation and malignant transformation. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1982;79:2051-5.
148. Stemmermann GN. Intestinal metaplasia of the stomach. A status report. *Cancer* 1994;74:556-64.
149. Treiger BFG, Marshall FF. Carcinogenesis and the use of intestinal segnts in the urinary tract. *Urol Clin North Am.* 1991;18:737-42.
150. Srrachen JR, Rees HC, Williams G. Histochemical changes after ureterosigmoidostomy and colonic diversions. *Br J Urol.* 1985;57:700-2.
151. Mansson W, Willen R. Mucosal morphology and histochemistry of continent cecal reservoirs for urine. *J Urol.* 1988;139: 1199-201.
152. Tomasino RM, Morello V, Latteri MA, et al. Histological and histochemical changes in the colon mucosa after ureterosigmoidostomy or colonic conduit. *Eur Urol.* 1988;15:248-51.
153. Nurse DE, Mundy AR. Assessment of the malignant potential of cystoplasty. *Br J Urol.* 1989;64:489-92.
154. Luk GD, Marton LJ, Baylin SB. Ornithine decarboxylase is important in intestinal mucosal maturation and recovery from injury in rats. *Science* 1980;210:195-8.
155. Luk GD, Baylin SB. Ornithine decarboxylase in intestinal maturation, recovery and adaptation. In: Robinson JWL, Dowling RH, Riecken E-O (eds). *Mechanisms of Intestinal Adaptation.* Lancaster: MTP Press, 1982:65-80.
156. Luk GD, Baylin SB. Polyamines and intestinal growth-increased polyamine biosynthesis after jejunectomy. *Am J Physiol.* 1983;245: G656-60.
157. Homma Y, Kakizoe T, Samma S, Oyasu R. Inhibition of N-butyl N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced rat urinary bladder carcinogenesis by alphasulfamethylornithine. *Cancer Res.* 1987;47:6176-9.
158. Bull AW, Nigro ND, Golembieski WA, et al. In vivo stimulation of DNA synthesis and induction of ornithine decarboxylase in rat colon by fatty acid hydroperoxides, autoxidation products of unsaturated fatty acids. *Cancer Res.* 1984;44:4924-8.

159. Weber TR, Westfall SH, Steinhardt GF, et al. Malignancy associated with ureterosigmoidostomy: detection by mucosal ornithine decarboxylase. *J Pediatr Surg.* 1988;23:1091-4.
160. Brooks JB, Cherry WB, Thacker L, Alley CC. Analysis by gas chromatography of amines and nitrosamines produced in vivo and vitro by *Proteus mirabilis*. *J Infect Dis.* 1972;126:143-53.
161. Calmels S, Ohshima H, Vincent P, et al. Screening of microorganisms for nitrosation catalysis at pH 7 and kinetic studies on nitrosamine formation from secondary amines by *E. coli* strains. *Carcinogenesis.* 1985;6:911-15.
162. Kunisaki N, Hayashi M. Formation of N-nitrosamines from secondary amines and nitrite by resting cells of *Escherichia coli* B. *Appl Environ Microbiol.* 1979;37:279-82.
163. Cohen MS, Hilz ME, Davis CP, Anderson MD. Urinary carcinogen [nitrosamine] production in a rat animal model for ureterosigmoidostomy. *J Urol.* 1987;138:449-52.
164. Stewart M, Hill MJ, Pugh RCB, Williams JP. The role of N-nitrosamine in carcinogenesis at the ureterocolic anastomosis. *Br J Urol.* 1981;53:115-18.
165. Stewart M. Urinary diversion and bowel cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 1986;68:98-102.
166. Woodhams SD, Greenwell TJ, Smalley T, Mundy AR. Factors causing variation in urinary N-nitrosamine levels in enterocystoplasties. *BJU Int.* 2001;88:187-91.
167. Magee PN, Barnes JM. The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by feeding dimethylnitrosamine. *Br J Cancer.* 1956;10:114-22.
168. Shands C 3rd, McDougal WS, Wright EP. Prevention of cancer at the urothelial enteric anastomotic site. *J Urol.* 1989;141:178-81.
169. Stribling MD, Cohen MS, Fagan JD, et al. The effect of ascorbic acid on urinary nitrosamines and tumor development in a rat animal model for ureterosigmoidostomy. *J Urol.* 1989;141:304A.
170. Kälble T, Tricker AR, Hoang J, et al. Effect of vitamin C on endogenous formation of N-nitrosamines in ureterosigmoidostomy patients. *Urol Int.* 1991;46:22-6.
171. Weitman SA, Weitberg AB, Clark EP, et al. Phagocytes as carcinogens: Malignant transformation produced by human neutrophils. *Science* 1985;227:1231-33.
172. Dull BJ, Gittes RF, Goldman P. Nitrate production and phagocyte activation: differences among Sprague-Dawley, WistarFurth, and Lewis rats. *Carcinogenesis.* 1988;9:625-7.
173. Cao Y, Prescott SM. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. *J Cell Physiol.* 2002;190:279-86.
174. Chan TA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, apoptosis and colon cancer chemoprevention. *Lancet Oncol.* 2002;3:166-74.
175. Latini JM, Kreder KJ. Problems of secondary malignancy after urinary diversion and cystoplasty. Ed.: Kreder KJ and Stone AR. In *Urinary diversions.* 2nd Edition. Taylor and Francis 168-195.