



Ureterocutaneostomy: for whom and when?

Üreterokutanostomi: Kime ve ne zaman?

Zafer Kozacıoğlu, Tansu Değirmenci, Bülent Günlüsoy, Yasin Ceylan, Süleyman Minareci

ABSTRACT

Objective: To report and discuss the indications and the results of patients treated with ureterocutaneostomy (UCN) for urinary diversion in our center.

Material and methods: Between March 2008 and November 2012, 27 patients (19 males and 8 females) were treated with UCN. Patient age ranged from 56-78 years. Radical cystectomy was performed on 21 of these patients. The patients underwent transureteroureterostomy and UCN or unilateral or bilateral side-by-side UCN on the abdominal wall. Double-J stents were placed inside the ureters and changed every 12 weeks. Comorbidities and American Society of Anesthesiologists (ASA) scores were noted.

Results: Twenty-four patients presented with invasive bladder cancer, 1 patient with multiple tumors in and out of a diverticulum and recurrent hemorrhage, 1 patient with recurrent hemorrhage and 1 patient with bladder contracture. As comorbidities, 14 patients had hypertension, 11 patients had chronic obstructive pulmonary disease, 10 patients had diabetes mellitus, 8 patients had coronary artery disease, and 2 patients had chronic renal failure. One patient had Crohn's disease. The ASA score was 3 or greater in 14 patients. At follow-up, 3 patients experienced pyelonephritis, and 1 had a strictured ureteral orifice.

Conclusion: UCN can be used as the method of urinary diversion in selected patients.

Key words: Invasive bladder cancer; ureterocutaneostomy; urinary diversion.

ÖZET

Amaç: Çeşitli nedenlerle üriner diversiyon yöntemi olarak üreterokutanostomi (ÜKN) seçilen olgularımızda bunun gerekçelerini ve sonuçlarını tartışmak.

Gereç ve yöntemler: Kliniğimizde Mart 2008 ile Kasım 2012 tarihleri arasında yaşları 56-78 olan 19'u erkek, 8'i kadın olmak üzere toplam 27 hastaya ÜKN uygulanmıştır. Hastalardan 21 tanesine radikal sistektomi uygulanabilmiştir. İşlem karın yan duvarına transüreteroüreterostomi ve ÜKN veya tek ya da her iki üreter yan yana ÜKN şeklinde yapıldı. İçlerine double J stent konuldu ve her on iki haftada bir değiştirildi. Hastalara eşlik eden ek hastalıkları ve ASA skorları not edildi.

Bulgular: Yirmi dört hastada invaziv mesane tümörü, 1 hastada divertikül içi ve dışı yaygın tümörler ve önlenemeyen rekürren hemoraji, 1 hastada rekürren hemoraji, 1 hastada da mesane kontraktürü mevcut idi. Eşlik eden ek hastalık olarak 14 hastada hipertansiyon, 11 hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 10 hastada diabetes mellitus, 8 hastada koroner arter hastalığı ve 2 hastada kronik böbrek yetmezliği vardı. Bir hastada Crohn Hastalığı mevcut idi. Preoperatif olarak 14 hastada ASA skoru 3 ve üzerinde tespit edildi. Takiplerde 3 hastada pyelonefrit atağı gelişti, 1 hastada üreter ağzında darlık izlendi.

Sonuç: Üreterokutanostomi, iyi seçilmiş hastalarda tercih edilebilecek bir üriner diversiyon yöntemidir.

Anahtar sözcükler: İnvaziv mesane kanseri; üreterokutanostomi; üriner diversiyon.

Giriş

Mesane kanseri erkekte tüm tümörler arasında dördüncü en sık görülen tümör olup genitoüriner kanserler arasında da ikinci sıklıkta görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 yılında yaklaşık 70,530 yeni mesane kanseri vakası teşhis edilmiş, bu da 14,680 ölüme sebebiyet

vermiştir.^[1] Tanı anında mesane kanseri hastalarının yaklaşık %75-85'inde yüzeysel hastalık (Ta, T1, CIS) bulunmaktadır.^[2] Bu tümörlerin büyük bir kısmı yaşamı tehdit etmez ve konservatif yöntemlerle tedavi edilebilir. Buna karşın yaklaşık %20-25 olgu ilk tanı sırasında kasa invaziv tümörlerdir. Yüzeysel mesane tümörlerinin %75'inde nüks gelişirken, %10-20'si daha sonra kas invaziv hale gelir. Kasa invaze

Clinic of Urology, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

Submitted:
11.12.2012

Accepted:
05.03.2013

Correspondence:
Zafer Kozacıoğlu
Clinic of Urology, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, 35380 İzmir, Turkey
Phone: +90 532 271 94 91
E-mail: drzafko@hotmail.com

©Copyright 2013 by Turkish Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

mesane kanseri (KİMK)'nin %50 kadarı ilk tanı anında nodal ya da metastatik hastalık içermesi nedeniyle onkolojik prensipler doğrultusunda optimal tedavinin düzenlenmesi gereklidir. Bu grup hastada temel amaç hastayı mümkünse tümörsüz hale getirmek ve de yaşam kalitesini maksimum düzeyde koruyabilmektir. KİMK'nin tedavisinde altın standart radikal sistektomi (RS) ve bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonudur (PLND).^[3,4] KİMK teşhisi ile RS uygulanmış hastaların %57'sinin tanı anında kasa invaziv olduğu, %43'ünün ise ilk tanı anında yüzeysel olduğu halde takipler sonrası KİMK haline dönüştüğü bildirilmiştir.^[5]

Üriner sistem diversiyonu 1852'de Simon^[6] tarafından tanımlanmış ve 1950 yılında Bricker^[7] tarafından ileal konduit'in popülare edilmesi ile standart hale gelmiştir. Üriner diversiyon (ÜD) sadece sistektomi sonrası değil aynı zamanda nörojenik mesane bozuklukları veya konjenital anomalilerde de kullanılmaktadır. İster mesane tümörü için isterse yukarıdaki nedenlere bağlı olarak yapılsın ÜD yapılan her olguda sistektomi yapılamayabilir. Yapılacak ÜD'nun şekli anatomik olarak değerlendirildiğinde 3 alternatif yol bulunmaktadır: abdominal, üretral veya rektosigmoid kolon.^[8] ÜD'nun şekli öncelikle hastanın genel durumu, hastalığa özgü sağlık durumu ve hayat kalitesi beklentileri belirlemektedir. Ortotopik ileal yeni mesane yapılması ideale yakın gibi görünse de bazı çekinceleri vardır. İleal konduit veya ureterokutaneostomi (ÜKN); uzun dönemde doğabilecek komplikasyonlar, hayat kalitesi beklentileri, hastalığın lokal ileri evreye sahip olması (üretral veya mesane boynu tutulumu gibi) veya ameliyat sürecini sıkıntıya sokabilecek eşlik eden hastalıkların olması halinde akılcı bir seçenek haline gelmektedir. Kontinan olmayan ÜD'lara bağlı komplikasyonların değerlendirildiği 2008 yılına ait bir çalışmada 16 aylık takiplerde ÜKN'nin ileal ve kolon konduütlere göre çok daha avantajlı olduğu gösterilmiştir.^[9] Yine aynı yıl yapılan daha kapsamlı başka bir çalışmada ise ileal konduitlerin uzun dönemde tüm kontinan abdominal poşlardan ve ortotopik neobladder uygulamalarından daha az komplikasyona neden olduğu bildirilmiştir.^[10]

Bu çalışmamızda amacımız kliniğimizde çeşitli nedenlerle ÜD yöntemi olarak ÜKN seçilen olgularımızda bunun gerekçelerini ve sonuçlarını tartışmaktır.

Gereç ve yöntemler

Kliniğimizde Mart 2008 ile Kasım 2012 tarihleri arasında yaşları 56-78 olan 19'u erkek, 8'i kadın olmak üzere toplam 27 hastaya ÜKN uygulandı. Hastalara ameliyat öncesi ameliyatın safhaları, olası seyri ve olası komplikasyonlarını açıklayan, ayrıntılı hasta onam formu imzalatıldı. Hastalardan 21'ine RS uygulanabildi. Bir hastaya kontrakte mesane nedeniyle sadece ÜKN uygulandı. 5 hastaya ise frozen pelvis nedeniyle RS planlanmasına rağmen uygulanamadı (Tablo 1). İşlem karın yan duvarına transüreterostomi + ÜKN veya tek yan da her iki üreter yan yana ÜKN

şeklinde yapıldı. İçlerine double J stent konuldu ve her 12 haftada bir değiştirildi. Double J stent değişimi "ayaktan hasta" başlığı ile lokal ameliyathane şartlarında, içlerinden yumuşak kateter gönderilmek suretiyle gerçekleştirildi. Hastaların eşlik eden ek hastalıkları ve ASA skorları not edildi (Tablo 1, 2).

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda gerekli istatistiksel işlemler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 11,0 versiyonu (SPSS, Inc., Chicago, III., USA) kullanılmıştır.

Bulgular

Hastaların yaş ortalamaları; erkek hastalar için 69,7±5,2, kadın hastalar için 72,1±4,5 olarak bulunmuştur. Yirmi dört hastada invaziv mesane tümörü, 1 hastada divertikül içi ve dışı yaygın tümörler ve önlenemeyen rekürren hemoraji, 1 hastada rekürren hemoraji, 1 hastada da mesane kontraktürü mevcut idi. Hastalardan 3'ünün hikâyesinde pelvis renalis tümörü nedeniyle nefroureterektomi operasyonu vardı. İki hastada tek taraflı nonfonksiyone böbrek mevcut idi. Bir hasta başka sebeplerden nefrektomi uygulanmış idi. Eşlik eden ek hastalık olarak 14 hastada hipertansiyon (HT), 11 hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), 10 hastada diabetes mellitus (DM), 8 hastada koroner arter hastalığı (KAH) ve 2 hastada kronik böbrek yetmezliği (KBY) vardı. Bir hastada Crohn Hastalığı mevcut idi. Preoperatif olarak 14 hastada ASA skoru 3 ve üzerinde tespit edildi. Takiplerde 3 hasta mesane tümörünün ilerlemesine bağlı, 4 hasta da ek komorbiditelere bağlı olarak kaybedildi. Altı hastaya RS sonrası lokal rezidiv hastalık nedeniyle, 5 hastaya da frozen pelvis nedeniyle ek tedavi (RT ve KT) verildi. On bir hastada hastalık progresse oldu.

Takiplerde 3 hastada pyelonefrit atağı gelişti, 1 hastada üreter ağzında darlık izlendi.

Tartışma

Kasa invaze mesane kanserinin tedavisinde erkek hastalar için standart küratif sistektomi; mesane ile birlikte prostatın makroskopik olarak görülebilen ve çıkarılabilecek tüm tümör odakları ile birlikte distal üreterler ve ilgili lenf nodları ile birlikte çıkarılmasıdır.^[8] Güncel literatürde hastanın yaşam kalitesini iyileştirmeye çabaları kapsamında tümör kontrolünü sekteye uğratmayacak şekilde uyarlamalar yapılmıştır. Ortotopik yeni mesane yapılmasına olanak sağlayabilmek için çizgili sfinkter kası ile birlikte anterior ve membranöz üretranın korunması bunlardandır. Ayrıca; fertilité, potens ve kontinansa fayda sağlamak açısından kısmen de olsa prostat ve seminal veziküllerin korunması, pelvik otonomik ve duyuşal sinirlerin korunması da önerilmiştir.^[8,11] Kadın hastalarda standart pelvik ekzentasyon; mesanenin, tüm üretranın, bitişik vajen duvarının, uterusun, distal üreterlerin ve ilgili lenf nodlarının çıkarılmasını kapsar.^[8] Bu uyarlamalar kapsamında, yapılacak yeni

Tablo 1. Üreterokutaneostomi yapılan hastaların Radikal Sistektomi açısından eşlik eden hastalık ve ASA skoru profilleri

Tedavi şekli	Hasta sayısı	Frozen pelvis	Eşlik eden hastalık	ASA skoru 3 ve üzeri
Radikal Sistektomi yapılanlar	21	0	KOAH (8), DM (6) KAH (6), HT (10) KBY (2)	11
Radikal Sistektomi yapılmayanlar	6	5	KOAH (3), DM (4) KAH (2), HT (4) Crohn (1)	3

ASA: American Society of Anesthesiologists, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

Tablo 2. Üreterokutaneostomi şekilleri ve hasta profilleri

Tedavi şekli	Hasta sayısı	Frozen pelvis	Preoperatif fonksiyonel soliter böbrek ünitesi	Eşlik eden hastalık	ASA skoru 3 ve üzeri
TÜÜ+ÜK	8	1	0	KOAH (3), DM (2) KAH (2), HT (4)	4
ÜK	19	4	6	KOAH (8), DM (8) KAH (6), HT (10), KBY (2), Crohn (1)	10

TÜÜ: Transüreteroureterostomi, ÜK: Üreterokutanostomi, ASA: American Society of Anesthesiologists, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

mesane uygulamalarına olanak sağlayabilmek açısından kadınlarda da üretranın ve otonomik sinirlerinin korunması söz konusu olabilir.^[11,12] Yeni çalışmalarda ise yapılacak ortotopik yeni mesaneyeye destek olma açısından uterusun ve vajen duvarının çıkarılması tartışmaya açılmıştır.^[8] İlerletilmiş PLND'nun, KİMK hastalarında sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmişse de bunun gerçek oranları ve standart sınırları henüz kesinlik kazanmamıştır.^[8,13,14]

Üriner diversiyonun şekli, RS sonrası hastanın bundan sonraki hayatını nasıl geçireceğini belirlediğinden önemlidir. İdeal olan, hastanın mesanesinin doğal yerinde ve benzer özelliklere sahip bir poş yaparak normal yoldan ve kontinan olarak idrar yolunun bütünlüğünün sağlanmasıdır. ÜD için değişik intestinal segmentler; reflü olan ya da olmayan, kontinan olan ya da olmayan tekniklerle kullanılır. Bu ameliyatlarda ciddi ve hayatı tehdit edici problemler ile karşılaşılabilen, bu durumun hastaya sağlanacak hayat kalitesi ile kıyaslamalarının yapılması ve her hasta için bireysel, ideal yöntemin bulunması gerekmektedir. Son kılavuzlarda ÜD sonrası hastanın hayat kalitesini belirleyen, seksüel yaşam, kontinans durumu, vücut bütünlüğünün korunması gibi normların değerlendirildiği çalışmalar gözden geçirilmiştir. Yaşam kalitesi kriterlerini belirlemede; hastalığın preoperatif evresi, hasta yaşı ve beklentileri, fonksiyonel kapasitesi, sosyoekonomik durumu, tedavi eden ekibin tecrübesi ve olası cerrahi komplikasyonların önemli olduğu bildirilmiştir.^[8] Bu derlemelerin ışığında her hastaya her türlü ÜD'nun teklif edilemeyeceği, tüm ÜD'lar arasında cerrahi olarak en az komplikasyona sahip yöntemin ÜKN olduğu belirtilmiştir (LE:3).

Nispeten daha komplike ÜD yöntemleri tercih etmek için bazı kontraendikasyonlar belirlenmiştir. Bunlar; ileri derecede nörolojik veya psikiyatrik hastalıklar, kısa yaşam beklentisi, bozulmuş karaciğer veya böbrek fonksiyonları, üretral veya diğer bölgelerde pozitif cerrahi sınırlar olması olarak sıralanabilir (LE:2b).^[8] Ortotopik yeni mesane oluşturulması için de bazı relatif kontraendikasyonlar mevcuttur. Bunlar arasında; yüksek doz preoperatif RT alınmış olması, kompleks üretra darlığı bulunması ve üretral sfinkter yetmezliğine bağlı ileri derecede üriner inkontinans olması sayılabilir (LE:2b).^[15-18]

Kliniğimizde en sık uygulanan ÜD tipleri, öncelikle üreterokutanostomi, daha sonra da Studer tipi başta olmak üzere ortotopik yeni mesane uygulamaları ve en son sırada ÜKN'dir. Belirtilen süre zarfında uygulanmış 27 ÜKN vakasına genel olarak bakıldığında; gerek lokal ileri evre hastalık, gerek barsak problemleri ve gerekse hastanın intraoperatif sağ kalımını etkileyebilecek veya ciddi komplikasyon riski doğurabilecek genel sağlık sorunları olması nedeniyle bu yöntemle başvurulduğu görülmektedir (Tablo 1, 2). Bu hastalarda her türlü risk göze alınarak mutlak surette bir barsak segmenti içeren ÜD yöntemine gidilmemiş, öncelikle hastanın sağ kalımı ve ideale yakın bir hayat kalitesi beklentisi gözetilmiştir.

Üreterokutaneostomi sonrası hasta bakımı ve kooperasyonu açısından dikkat edilecek hususlar diğer ÜD yöntemlerine göre bir miktar değişiklik arz edebilir. Herhangi bir barsak segmenti çıkarılmadığı ve dolayısıyla barsak anastomozunun söz konusu olmadığı bu vakalarda oral beslenmeye diğer ÜD tiplerinden

çok daha kısa sürede ve sorunsuz geçilebilmektedir. Her bir üreter içerisine uygun kalibrede double J stent yerleştirilmesi sayesinde üreter ağzlarındaki daralmanın önüne geçilebilmektedir. Fakat yine de ciltteki daralmalar ÜKN'nin önemli handikaplarından biridir. Kliniğimizdeki seride sadece 1 hastada ciltte kapanma gelişmiş, lokal müdahale ile açılmıştır. Cilt ile renal ünite arasında ileal bir segment olmaması hastaların daha kolay piyelonefrit geçirmesine sebep olsa da bizim deneyimimizde dikkatli bir takip ve 2 ayda bir double j stent değişimi ile sadece 3 hastada piyelonefrit gelişmiştir. Double j stent değişimi, lokal ve steril şartlarda içlerinden yumuşak kateter gönderilmek suretiyle kolaylıkla gerçekleştirilebilmektedir.

Sonuç olarak, ÜKN, KİMK sonucu frozen pelvis nedeniyle mesanenin çıkarılamadığı ve bu nedenle yaşam beklentisi kısa, genel durum bozukluğu nedeniyle ameliyatın hızlı sonlandırılması gereken, eşlik eden komorbiditeler nedeniyle yaşam beklentisi uzun olmayan hastalarda veya barsak problemleri nedeniyle barsak segmenti kullanımının mümkün olmadığı hastalarda tercih edilebilecek bir ÜD yöntemidir.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Author Contributions

Concept - B.G., Z.K.; Design - Z.K., T.D.; Supervision - B.G., S.M.; Materials - Z.K., Y.C.; Data Collection and/or Processing - Z.K., T.D., Y.C.; Analysis and/or Interpretation - S.M., B.G., Z.K., T.D.; Literature Review - Y.C., Z.K.; Writer - Z.K., B.G.; Review - S.M.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir - B.G., Z.K.; Tasarım - Z.K., T.D.; Denetleme - B.G., S.M.; Malzemeler - Z.K., Y.C.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Z.K., T.D., Y.C.; Analiz ve/veya yorum - S.M., B.G., Z.K., T.D.; Literatür taraması - Y.C., Z.K.; Yazıyı yazan - Z.K., B.G.; Eleştirel İnceleme - S.M.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30. [\[CrossRef\]](#)

- Babjuk M, Oosterlick W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Pa-ula-Redorta J, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 Update. *Eur Urol* 2011;59:997-1008. [\[CrossRef\]](#)
- Khosravi-Shahi P, Cabezon-Gutierrez L. Selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: Review of the literature. *Surg Oncol* 2012;21:17-22. [\[CrossRef\]](#)
- Hautmann RE, Abol-Enien H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, et al. Urinary Diversion, WHO Consensus Conference on Bladder Cancer. *Urology* 2007;69:17-49. [\[CrossRef\]](#)
- Vladya A, Soloway MS, Hawke C, Tiguert R, Civantos F. De novo muscle invasive bladder cancer: Is there a change in trend? *J Urol* 2001;165:47-50. [\[CrossRef\]](#)
- Simon J. Ectopia vesicae (absence of the anterior walls of the bladder and pubis abdominal parietis); operation for directing the orifices of the ureters into the rectum; temporary success; subsequent death; autopsy. *Lancet* 1852;ii:568. [\[CrossRef\]](#)
- Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am* 1950;30:1511-3.
- Stenzl A, Cowan CN, de Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, et al. Treatment of muscle invasive bladder cancer: Update of the EAU Guidelines. *Eur Urol* 2011;59:1009-18. [\[CrossRef\]](#)
- Pycha A, Comploj E, Martini T, Trenti E, Mian C, Lusuardi L, et al. Comparison of complications in three incontinent urinary diversions. *Eur Urol* 2008;54:825-32. [\[CrossRef\]](#)
- Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhart W, Antonini N, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53:834-44. [\[CrossRef\]](#)
- Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, Sievert KD, Anastasiadis A, Seibold J, et al. Cystectomy- technical considerations in male and female patients. *EAU Update Series* 2005;3:138-46. [\[CrossRef\]](#)
- Stenzl A, Colleselli K, Poisel S, Feichtinger H, Pontasch H, Bartsch G. Rationale and technique of nerve sparing radical cystectomy before an orthotopic neobladder procedure in women. *J Urol* 1995;154:2044-9. [\[CrossRef\]](#)
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48:189-201. [\[CrossRef\]](#)
- Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DR. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002;167:1295-8. [\[CrossRef\]](#)
- Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol* 2004;22:157-67. [\[CrossRef\]](#)
- Stenzl A, Sherif H, Kuczyk M. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. *Int Braz J Urol* 2010;36:537-47. [\[CrossRef\]](#)
- Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol* 2005;173:1163-8. [\[CrossRef\]](#)
- Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006;24:305-14. [\[CrossRef\]](#)