



Association Between Postoperative 3rd Month Renal Function After Radical Cystectomy and Preoperative Factors, Oncologic Outcomes, and Complications

İd Serdar Çelik MD^{1,2}, İd İsmail Basmacı MD¹, İd Ertuğrul Şefik MD¹, İd Serkan Yarimoğlu MD¹, İd İbrahim Halil Bozkurt MD¹, İd Tarık Yonguç MD¹, İd Bülent Günlüsoy MD¹, İd Tansu Değirmenci MD¹

¹University of Health Sciences, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Clinic of Urology, İzmir, Turkey

²Dokuz Eylül University Institute of Oncology, Department of Basic Oncology, İzmir, Turkey

Abstract

Objective: We aimed to investigate the influence of preoperative factors on postoperative renal function and the association between renal function and oncologic outcomes and complications after radical cystectomy (RC).

Materials and Methods: We retrospectively analyzed patients who underwent RC due to muscle-invasive bladder cancer and intravesical treatment-resistant nonmuscle-invasive bladder cancer in our center between January 2006 and March 2017. The patients' age, gender, comorbidities, preoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR), presence of hydronephrosis, hydronephrosis grade and laterality, urinary diversion type, preoperative and postoperative pathology findings, eGFR at postoperative 3rd month, oncologic outcomes, and complication rates were evaluated. The patients were divided into 2 groups based on postoperative eGFR: group 1 (<60 mL/min eGFR) and group 2 (≥60 mL/min eGFR), and data were compared between the groups.

Results: The study included 125 patients with urothelial carcinoma of the bladder who underwent RC and had complete records (59 patients in group 1 and 66 patients in group 2). Of the preoperative factors, only presence of hydronephrosis was significantly higher in group 1 (p=0.012). There were no statistically significant differences between the groups in terms of urinary diversion type, pathology findings, oncologic outcomes, or complications.

Conclusion: Preoperative eGFR and hydronephrosis were significantly associated with postoperative 3rd month eGFR. Postoperative eGFR <60 mL/min was not associated with diversion type, pathologic and oncologic outcomes, or complications.

Keywords: Bladder cancer, postoperative renal function, estimated glomerular filtration rate, radical cystectomy, hydronephrosis

Introduction

Radical cystectomy (RC), extended lymph node dissection, and urinary diversion offer the best survival advantage in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC) and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) (1). However, the need for neoadjuvant chemotherapy (NAC) prior to RC or adjuvant chemotherapy (AC) following RC varies depending

on patient characteristics and physician preference (2). For NAC, pre-RC tumor volume (imaging findings consistent with T3 disease and lymph node positivity) and renal function are the important patient-related factors influencing chemotherapy decisions (1,2,3). In contrast, AC is given based on post-RC performance status and renal function (4,5). Although renal functional capacity varies before and after RC, it is important in chemotherapy planning. However, numerous studies have

demonstrated the relationship between renal function and patients' preoperative characteristics, comorbidities, and presence of hydronephrosis (2,4,5). Risk factors for early postoperative acute renal dysfunction have also been identified (6). However, there are no definitive data regarding the effects of postoperative renal function on post-RC complications (6) and oncologic outcomes.

The aim of this study was to investigate the association between postoperative renal function and preoperative factors, post-RC oncologic outcomes, and complications.

Materials and Methods

Patients with bladder cancer who underwent RC in our center between January 2006 and March 2017 were retrospectively analyzed. Histologic type was urothelial carcinoma in all cases included in the study. Patients with bladder cancers other than urothelial carcinoma, patients with upper urinary tract tumors, obstructive urinary tract stone disease, or solitary kidney prior to RC, patients receiving NAC (due to their small number), and patients with missing follow-up data were excluded. The patients' general characteristics and preoperative, peroperative, and postoperative data were screened. The patient group consisted of those with MIBC and NMIBC (Ta, T1, carcinoma *in situ*). The NMIBC group included Ta patients presenting with extensive, refractory, and frequent hematuria and T1 patients resistant to intravesical therapy.

Patients were analyzed in terms of general characteristics (age, gender, presence of diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), and other comorbidities); preoperative data [preoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR), American Society of Anesthesiologists (ASA) Score, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Score, Charlson Comorbidity Index, and presence, grade, and laterality of hydronephrosis]; peroperative data (operation time, type of urinary diversion); pathologic data (pre- and postoperative T stage, grade, and other important pathology findings); postoperative data (eGFR at postoperative 3rd month); oncologic outcomes (upstaging, AC rate, overall mortality and survival time, and cancer-specific mortality and survival time); and complication data (length of hospital stay, rates of early medical and surgical complications, and distribution of complications according to Clavien-Dindo classification). Hydronephrosis was defined as the presence of dilation of the renal pelvis and calyces and renal pelvic anteroposterior diameter of >10 mm in ultrasonography or computed tomography (7). Based on previous studies, the patients were divided into 2 groups according to a postoperative eGFR threshold of 60 mL/min (6,8,9). Patients with eGFR <60 mL/min were in group 1 and those with eGFR ≥60 mL/min were in group 2.

Statistical Analysis

The data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences, version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) software. Patients classified into groups 1 and 2 based on postoperative eGFR level were compared. Univariate analysis was done using Mann-Whitney U test and Pearson's chi-square test; multivariate analysis was done using binary logistic regression analysis. In addition, overall survival and cancer-specific survival data were

analyzed using Kaplan-Meier survival analysis and log-rank test. The data in the tables are expressed in median (minimum-maximum) and these values were used for statistical analysis. P value <0.05 was accepted as the level of significance.

Results

A total of 125 patients with urothelial carcinoma of the bladder who underwent RC and had complete records were analyzed. Mean age was 64.1±8.8 (32-83) years and mean follow-up period was 32.4±30.8 (1-113) months; 12 (9.6%) of the patients were female. The mean overall and cancer-specific survival times were 58.7±4.8 and 67.9±5.1 months, respectively. Group 1 included 59 patients and group 2 included 66. Patient characteristics and preoperative data of groups 1 and 2 and the results of comparison between the groups are presented in Table 1. Patient characteristics were similar between the groups. Of the preoperative parameters, preoperative eGFR and hydronephrosis rate were significantly higher in group 1 (p=0.012). Other data affecting eGFR were comparable in the 2 groups. Preoperative, peroperative, and postoperative pathology findings of the groups and their comparative results are given in Table 2. There were no significant differences between the groups in terms of pathology or urinary diversion type. In addition, postoperative pathology results indicated at least stage T1 in all patients who underwent RC due to NMIBC. There were no significant differences in oncologic data or complications between the groups (Table 3). The AC rates of the groups were also similar. The patients showed similar overall survival time (group 1: 57.8±7.0 months and group 2: 54.3±5.7 months, p=0.662) and cancer-specific survival time (group 1: 68.8±7.2 months and group 2: 60.9±6 months, p=0.821) and mortality rates (overall mortality was 49.2% in group 1 and 43.9% in group 2, p=0.560; cancer-specific mortality was 37.3% in group 1 and 34.8% in group 2, p=0.777). The overall and cancer-specific survival curves of the patients are shown in Figures 1 and 2.

Discussion

This study investigated patient characteristics and comorbidities influencing post-RC eGFR at postoperative 3rd month, and ASA Score, ECOG Performance Score, Charlson Comorbidity Index, and the presence of DM, HT, and other comorbidities were found to have no effect on postoperative eGFR. However, we observed a significant correlation between preoperative hydronephrosis and low eGFR (p=0.012). Other than this, the most important factor affecting postoperative eGFR was preoperative eGFR (p<0.001). In a study investigating risk factors for acute renal failure in the early postoperative period (after the withdrawal of ureteral stent on postoperative day 7), acute renal failure was observed in 48 of 145 patients evaluated. In these 48 patients, preoperative eGFR <60, HT, and NAC were identified as independent risk factors for acute renal failure (6). Unlike that study, our study focused on renal function at postoperative month 3 rather than the early postoperative period. In addition, our study did not include patients receiving NAC. In a recent similar study including 164 patients, factors influencing eGFR at postoperative 3rd month were investigated by creating a

Table 1. General characteristics of the patients and the comparison of preoperative data between groups

		Postoperative eGFR <60 mL/s (Group 1) (n=59)	Postoperative eGFR ≥60 mL/s (Group 2) (n=66)	p
Age (years)		66 (45-83)	64 (32-80)	0.288
Gender	Female	8	4	0.155
	Male	51	62	
Preoperative eGFR		55.1 (17.5-118.4)	75.3 (6.8-141.4)	<0.001
Postoperative 3 rd month eGFR		40.4 (15.7-59.3)	82.5 (60.0-118.4)	-
ASA Score	1	2	3	0.756
	2	37	38	
	3	20	24	
	4	0	1	
ECOG Performance Score	0	15	18	0.88
	1	27	31	
	2	10	11	
	3	4	5	
	4	1	0	
Charlson Comorbidity Index	0	0	1	0.241
	1	2	1	
	2	15	9	
	3+	42	55	
DM, n (%)		13 (22)	10 (15.2)	0.322
HT, n (%)		21 (35.6)	27 (40.9)	0.542
Other comorbidity, n (%)		45 (76.3)	46 (69.7)	0.410
Preoperative hydronephrosis	(+)	31 (52.5)	20 (30.3)	0.012 *0.012
	(-)	28 (47.5)	46 (69.7)	
Hydronephrosis laterality	Unilateral	22 (71)	15 (75)	0.753
	Bilateral	9 (29)	5 (25)	
Preoperative grade of hydronephrosis	1	0 (0)	4 (20)	0.074
	2	9 (29)	4 (20)	
	3	16 (51.6)	8 (40)	
	4	6 (19.4)	4 (20)	

ASA: American Society of Anesthesiologists, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, DM: Diabetes mellitus, HT: Hypertension, eGFR: Estimated glomerular filtration rate
*Binary logistic regression analysis
Mann-Whitney U test and Pearson chi-square test

nomogram (2). It was reported that postoperative eGFR was significantly associated with patient age and preoperative eGFR, as well as type of urinary diversion and thickness of abdominal subcutaneous fat tissue. In addition, the authors emphasized that postoperative eGFR may be improved due to removal of the obstruction after surgery in patients with preoperative hydronephrosis, but the difference was statistically nonsignificant (2). They stated that although postoperative eGFR may be improved in cases of hydronephrosis associated with acute obstructions, eGFR may not improve in patients with long-term, slow-growing obstructions (2). Here, the compensatory capacity of the patient's contralateral kidney is also important.

Our results in the present study differ from the aforementioned findings. Firstly, of 51 patients with hydronephrosis, 31 also

had low postoperative eGFR. However, these 51 patients had similar bilateral and unilateral hydronephrosis rates and grade of hydronephrosis in both groups. This may be attributed to the slow progression of hydronephrosis as a chronic process in the bladder, and this leads to permanent renal dysfunction (2). In addition, in the present study, group 1 showed lower postoperative eGFR compared to preoperative values, while an increase was observed in group 2 ($p<0.001$). Thus it can be said that persistent renal dysfunction due to hydronephrosis in this group does not improve postoperatively. The findings of previous research and our study suggest that comorbidities are not associated with poor postoperative renal function, whereas type of urinary diversion must be evaluated further (2,5,8). In terms of early postoperative acute renal failure, no difference in rate was reported with ileal conduit, neobladder,

Table 2. Comparative results of the patients' preoperative, peroperative, and postoperative findings and pathology data

		Postoperative eGFR <60 mL/s (Group 1) (n=59)	Postoperative eGFR ≥60 mL/s (Group 2) (n=66)	p
Preoperative T stage	≤T1	6	9	0.835
	T2	51	55	
	T3	2	2	
Preoperative tumor grade	Grade 1	1	2	0.05
	Grade 2	5	0	
	Grade 3	53	64	
CIS	(+)	10	28	0.002
	(-)	49	37	
Squamous differentiation	(+)	9	10	0.984
	(-)	49	55	
Operation time (h)		6 (3-9)	6 (3-8)	0.482
Postoperative T stage	T1	10	16	0.609
	T2	29	26	
	T3	10	10	
	T4	10	14	
Postoperative tumor grade	1	3	5	0.489
	2	1	3	
	3	50	49	
Positive surgical margin	(+)	9	13	0.515
	(-)	50	53	
Number of lymph nodes dissected		12 (1-24)	14 (2-33)	0.197
Number of positive lymph nodes		0 (0-10)	0 (0-8)	0.163
Lymph node positivity	(+)	13	9	0.228
	(-)	44	54	
Percentage of positive lymph nodes		0 (0-70)	0 (0-66.7)	0.154
Prostatic invasion	(+)	7	9	0.831
	(-)	48	55	
Urethral invasion	(+)	3	7	0.258
	(-)	54	57	
Urethral orifice involvement	(+)	13	16	0.770
	(-)	46	50	
Lymphovascular invasion	(+)	11	11	0.799
	(-)	47	53	
Perineural invasion	(+)	7	9	0.745
	(-)	51	55	
Diversion type	Ureterocutaneostomy	25	26	0.735
	Diversion	34	40	
CIS: Carcinoma <i>in situ</i> , eGFR: Estimated glomerular filtration rate Mann-Whitney U test and Pearson chi-square test				

and ureterocutaneostomy (6). In the late postoperative period, Thompson et al. (5) reported that advance age, reduced preoperative eGFR, and continent diversion were factors associated with reduced eGFR 3rd month postoperatively. In another study investigating diversion type, 24 patients had ileal neobladder, 12 had ileocecal neobladder, 25 had ileal

conduit, and 9 had ureterocutaneostomy. Although patient age, preoperative eGFR, and HT were significant factors in the choice of diversion, type of diversion was found to have no significant effect on long-term renal functions (9). Postoperative episodes of pyelonephritis and AC were identified as among the factors associated with reduced renal function (9). In

Table 3. Comparisons of postoperative data, oncologic outcomes, and complications between the patient groups

		Postoperative eGFR <60 mL/s (Group 1) (n=59)	Postoperative GFR ≥60 mL/s (Group 2) (n=66)	p
Upstaging	(+)	25	26	0.735
	(-)	34	40	
Stage change	Upstaging	25	26	0.778
	Downstaging	8	12	
	No change	26	28	
Adjuvant chemotherapy, n (%)		17 (28.8)	17 (25.8)	0.701
Overall mortality, n (%)		29 (49.2)	29 (43.9)	0.560
Overall survival (months)		57.8±7.0	54.3±5.7	0.662
Cancer-specific mortality, n (%)		22 (37.3)	23 (34.8)	0.777
Cancer-specific survival (months)		68.8±7.2	60.9±6.0	0.821
Hospital stay (days)		11 (5-29)	11 (5-42)	0.697
Early medical complications	(+)	15	14	0.578
	(-)	44	52	
Early surgical complications	(+)	24	27	0.979
	(-)	35	39	
Clavien-Dindo complication classification	1	3	9	0.172
	2	38	45	
	3a	3	0	
	3b	9	9	
	4a	5	3	
	5	1	0	
eGFR: Estimated glomerular filtration rate Mann-Whitney U test and Pearson chi-square test				

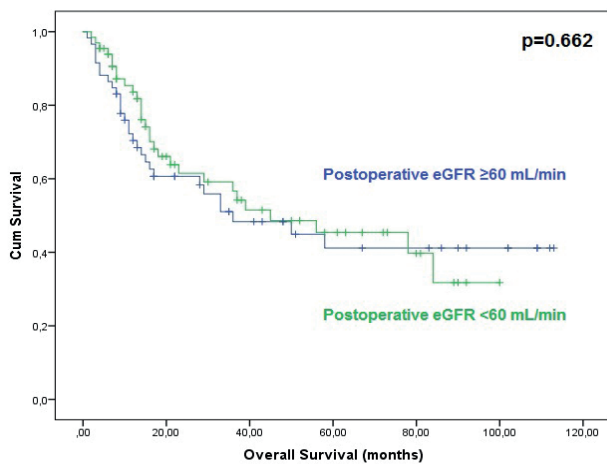


Figure 1. Overall survival analysis curves of patients in groups 1 and 2

eGFR: Estimated glomerular filtration rate

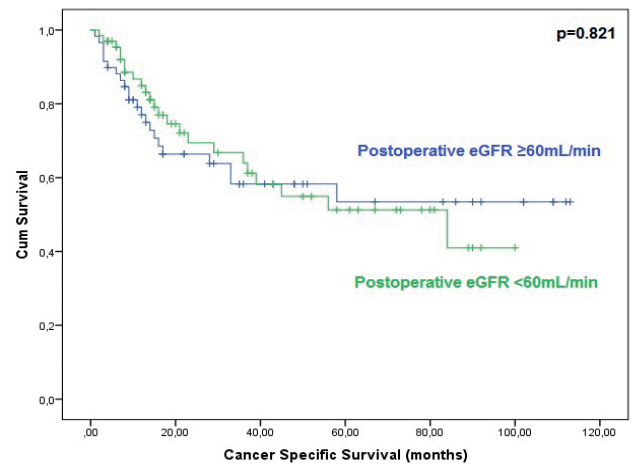


Figure 2. Cancer-specific survival analysis curves of patients in groups 1 and 2

eGFR: Estimated glomerular filtration rate

another study of 68 patients with continent diversion and 47 with incontinent diversion, preoperative eGFR was significantly lower in the incontinent group, while the continent group had a higher proportion of patients with postoperative stage 3B chronic kidney disease (CKD). Significant factors associated with stage 3B CKD at 5 years were advanced age, preoperative eGFR, ureterocutaneostomy, and postoperative hydronephrosis (8). Although our results are consistent with previous studies reporting that comorbidities do not influence renal function, our lack of significant findings regarding diversion type suggests that further investigation into its effect on renal function is warranted. Moreover, while there are some reports that obesity and body mass index (BMI) are associated with postoperative renal function (10,11,12), we were not able to evaluate this in the present study due to incomplete data regarding obesity and BMI.

In our study, preoperative and postoperative pathologic data and operative times of patients were similar at different eGFRs. Analysis of oncologic outcomes showed that upstaging, presence of AC, and overall and cancer-specific survival and mortality rates were also similar at different eGFR. With regard to complication rates, eGFR had similar effects on early medical and surgical complications. Clavien-Dindo complication classification was similar between the groups.

Study Limitations

The most important limitations of this study were the small number of patients, retrospective study design, lack of important data such as BMI, obesity, and preoperative tumor location, and exclusion of patients who received NAC due to their small population.

Conclusion

Our results suggest that postoperative eGFR is significantly associated with preoperative eGFR and hydronephrosis, while the presence of comorbidity is not a significant factor. However, comorbidities may have an effect on preoperative renal function reserve rather than postoperative short-term renal functions. Apart from that, we observed in our study that postoperative eGFR is not associated with type of urinary diversion, pathologic and oncologic outcomes, or complication rates. We believe that larger prospective studies can provide more accurate information.

Ethics

Ethics Committee Approval: Retrospective study.

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: S.Ç., İ.B., E.Ş., S.Y., İ.H.B., T.Y., B.G., T.D., Concept: S.Ç., İ.B., E.Ş., Design: S.Ç., İ.B., E.Ş., Data Collection or Processing: S.Ç., İ.B., E.Ş., S.Y., Analysis or Interpretation: S.Ç., İ.H.B., T.Y., B.G., T.D., Literature Search: S.Ç., İ.B., E.Ş., Writing: S.Ç.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, et al. Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:446-475.
2. Gondo T, Ohno Y, Nakashima J, et al. Preoperative determinant of early postoperative renal function following radical cystectomy and intestinal urinary diversion. *Int Urol Nephrol* 2017;49:233-238.
3. Alfred Witjes J, Lebre T, Comp  rat E, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2017;71:462-475.
4. Canter D, Viterbo R, Kutikov A, et al. Baseline renal function status limits patient eligibility to receive perioperative chemotherapy for invasive bladder cancer and is minimally affected by radical cystectomy. *Urology* 2011;77:160-165.
5. Thompson RH, Boorjian SA, Kim SP, et al. Eligibility for neoadjuvant/adjuvant cisplatin-based chemotherapy among radical cystectomy patients. *BJU Int* 2014;113:17-21.
6. Ikehata Y, Tanaka T, Ichihara K, et al. Incidence and risk factors for acute kidney injury after radical cystectomy. *Int J Urol* 2016;23:558-563.
7. Erickson LM, Nicholson SF, Lewall DB, Frischke L. Ultrasound evaluation of hydronephrosis of pregnancy. *J Clin Ultrasound*. 1979;7:128-132.
8. Hatakeyama S, Koie T, Narita T, et al. Renal Function Outcomes and Risk Factors for Stage 3B Chronic Kidney Disease after Urinary Diversion in Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer (corrected). *PLoS One* 2016;11:e0149544.
9. Osawa T, Shinohara N, Maruyama S, et al. Long-term renal function outcomes in bladder cancer after radical cystectomy. *Urol J* 2013;10:784-789.
10. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008;52:39-48.
11. Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis* 2008;52:29-38.
12. Oh H, Quan SA, Jeong JY, et al. Waist circumference, not body mass index, is associated with renal function decline in Korean population: Hallam Aging Study. *PLoS One* 2013;8:e59071.

Radikal Sistektomi Sonrası 3. Ay Renal Fonksiyonun Preoperatif Faktörler, Onkolojik Sonuçlar ve Komplikasyonlarla İlişkisi

Association Between Postoperative 3rd Month Renal Function After Radical Cystectomy and Preoperative Factors, Oncologic Outcomes, and Complications

Dr. Serdar Çelik^{1,2}, Dr. İsmail Basmacı¹, Dr. Ertuğrul Şefik¹, Dr. Serkan Yarımoğlu¹, Dr. İbrahim Halil Bozkurt¹, Dr. Tarık Yoncuş¹, Dr. Bülent Günlüsoy¹, Dr. Tansu Değirmenci¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Postoperatif renal fonksiyonun preoperatif faktörler ve radikal sistektomi (RS) sonrası onkolojik sonuçlar ve komplikasyonlarla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2006 ile Mart 2017 tarihleri arasında kas-invaziv mesane kanseri ve intravezikal tedaviye dirençli kas-invaziv olmayan mesane kanseri nedeniyle kliniğimizde RS uygulanan hastalar retrospektif incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ek komorbidite varlığı, preoperatif tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) düzeyi, hidronefroz varlığı, derecesi ve lateralitesi, üriner diversiyon tipi, RS öncesi ve sonrası patolojik verileri, postoperatif 3. ay eGFR düzeyi, onkolojik sonuçları ve komplikasyon oranları değerlendirildi. Hastalar postoperatif 3. ay eGFR düzeyine göre ikiye ayrıldı. eGFR <60 mL/dakika olan hastalar grup 1 ve eGFR ≥60 mL/dakika olan hastalar grup 2 olarak adlandırıldı. Tüm veriler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Ürotelyal karsinom nedeniyle RS uygulanan ve verileri tam olan 125 mesane kanserli hastadan grup 1'de 59, grup 2'de 66 hasta değerlendirildi. Preoperatif faktörlerden sadece hidronefroz varlığı grup 1'de anlamlı yüksek saptandı (p=0,012). Patolojik veriler, üriner diversiyon tercihi, onkolojik veriler ve komplikasyonlar incelendiğinde ise gruplar arası herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Preoperatif eGFR ve hidronefrozun postoperatif 3. ay eGFR düzeyine etkisi olduğu gözlemlendi. Postoperatif <60 mL/dakika eGFR düzeyinin ise diversiyon seçimi, patolojik ve onkolojik sonuçlar ile komplikasyon oranlarına etkisi olmadığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, postoperatif renal fonksiyon, tahmini glomerüler filtrasyon hızı, radikal sistektomi, hidronefroz

Abstract

Objective: We aimed to investigate the influence of preoperative factors on postoperative renal function and the association between renal function and oncologic outcomes and complications after radical cystectomy (RC).

Materials and Methods: We retrospectively analyzed patients who underwent RC due to muscle-invasive bladder cancer and intravesical treatment-resistant nonmuscle-invasive bladder cancer in our center between January 2006 and March 2017. The patients' age, gender, comorbidities, preoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR), presence of hydronephrosis, hydronephrosis grade and laterality, urinary diversion type, preoperative and postoperative pathology findings, eGFR at postoperative 3rd month, oncologic outcomes, and complication rates were evaluated. The patients were divided into 2 groups based on postoperative eGFR: group 1 (<60 mL/min eGFR) and group 2 (≥60 mL/min eGFR), and data were compared between the groups.

Results: The study included 125 patients with urothelial carcinoma of the bladder who underwent RC and had complete records (59 patients in group 1 and 66 patients in group 2). Of the preoperative factors, only presence of hydronephrosis was significantly higher in group 1 (p=0.012). There were no statistically significant differences between the groups in terms of urinary diversion type, pathology findings, oncologic outcomes, or complications.

Conclusion: Preoperative eGFR and hydronephrosis were significantly associated with postoperative 3rd month eGFR. Postoperative eGFR <60 mL/min was not associated with diversion type, pathologic and oncologic outcomes, or complications.

Keywords: Bladder cancer, postoperative renal function, estimated glomerular filtration rate, radical cystectomy, hydronephrosis

Giriş

Kas-invaziv mesane kanseri (KİMK) ve yüksek riskli kas-invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) tedavisinde radikal sistektomi (RS), genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu ve üriner diversiyon sağkalım avantajına sahip en iyi tedavi yöntemidir (1). Fakat RS öncesi neoadjuvan kemoterapi (NK) ya da RS sonrası adjuvan kemoterapi (AK) gerekliliği hasta özellikleri ve doktor seçimine göre değişmektedir (2). Kemoterapi kararında etkili hasta özelliklerini incelediğimizde, NK için RS öncesi tümör volumü (görüntülemelerde T3 hastalık uyumlu bulgular, lenf nodu pozitifliği) ve renal fonksiyon önem arz etmektedir (1,2,3). AK için ise RS sonrası hastanın performans durumu ve renal fonksiyonu etkili faktörlerdir (4,5). Hastanın renal fonksiyon kapasitesi RS öncesi ve sonrası değişkenlik göstermekle birlikte, kemoterapi planında önem arz etmektedir. Fakat renal fonksiyonun hastanın preoperatif özellikleri, komorbidite varlığı ve hidronefroz varlığı ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (2,4,5). Postoperatif erken dönem akut renal fonksiyon bozukluğuna etki eden faktörler de tanımlanmıştır (6). Fakat postoperatif renal fonksiyonun RS sonrası komplikasyon (6) ve onkolojik sonuçlar üzerine etkisi net değildir. Biz bu yazıda postoperatif renal fonksiyonun preoperatif faktörler, RS sonrası onkolojik sonuçlar ve komplikasyonlarla ilişkisini araştırıp sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2006 ile Mart 2017 tarihleri arasında mesane kanseri nedeniyle kliniğimizde RS uygulanan hastalar retrospektif incelendi. Çalışmaya ürotelyal karsinom patolojisi olan mesane kanserli hastalar dahil edildi. Ürotelyal karsinom dışı mesane kanseri saptanan hastalar, üst üriner sistem tümörü olan hastalar, obstrüktif üriner sistem taş hastalığı olan hastalar, RS öncesi soliter böbrekli hastalar, NK gören hastalar (hasta sayısının az olması nedeniyle) ve takip verileri eksik olan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastaların genel özellikleri, preoperatif, peroperatif ve postoperatif verileri tarandı. Hasta grubu KİMK ve KİOMK (Ta, T1, karsinoma *in situ*) hastalardan oluşmaktaydı. KİOMK grubunu yaygın, kür edilemeyen ve sık hematüri ile prezente olan Ta hastalar ve intravezikal tedaviye dirençli T1 hastalar oluşturmaktaydı.

Hastaların genel özellikleri [yaş, cinsiyet, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve komorbidite varlığı]; preoperatif verileri [preoperatif tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) düzeyi, Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) Skoru, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Skoru, Charlson Komorbidite İndeksi, hidronefroz varlığı, derecesi ve lateralitesi], peroperatif verileri (operasyon süresi, üriner diversiyon tipi), patolojik verileri (preoperatif ve postoperatif T evresi, derecesi ve diğer önemli patolojik bulgular), postoperatif verileri (postoperatif 3. ay eGFR düzeyi), onkolojik sonuçları (evre yükselmesi, AK oranı, genel mortalite ve sağkalım süresi ile kanser spesifik mortalite ve sağkalım süresi) ve komplikasyon verileri (yatış süresi, erken medikal ve cerrahi komplikasyon oranları ve Clavien-Dindo sınıflamasına göre komplikasyon dağılımları) değerlendirildi. Hidronefroz renal pelvis ve kalikslerde dilatasyon varlığı ile ultrasonografi ya da bilgisayarlı tomografi >10 mm renal pelvis anteroposterior çap varlığı olarak tanımlandı (7). Hastalar önceki çalışmalar göz önüne alınarak postoperatif eGFR 60 mL/

dk. düzeyine göre ikiye ayrıldı (6,8,9). eGFR <60 mL/dk. olan hastalar grup 1 ve eGFR ≥60 mL/dk. olan hastalar grup 2 olarak adlandırıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for Social Sciences, version 20.0 (SPSS, Chicago, IL) programı kullanılarak analiz edildi. Postoperatif eGFR düzeyine göre sınıflandırılan hastalar grup 1 ve grup 2 arasında karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizde Mann-Whitney U test ve Pearson ki-kare test, çok değişkenli analizde ise binary logistic regression analizi kullanıldı. Ek olarak, genel sağkalım ve kanser spesifik sağkalım verileri için, Kaplan-Meier survival analizi ve log-rank testi kullanıldı. Tablolardaki veriler ve sonuçları medyan (minimum-maksimum) veri üzerinden analiz edilmiştir. İstatistiksel analizde anlamlılık <0,05 p değeri olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Ürotelyal karsinom nedeniyle RS uygulanan ve verileri tam olan 125 mesane kanserli hasta değerlendirildi. Ortalama yaşı 64,1±8,8 (32-83) yıl ve ortalama takip süresi 32,4±30,8 (1-113) ay olan hastalardan 12'si (%9,6) kadındı. Hastaların ortalama genel ve kanser spesifik sağkalımları 58,7±4,8 ve 67,9±5,1 ay saptandı. Grup 1'de 59, grup 2'de 66 hasta değerlendirildi. Grup 1 ve grup 2 hastaların hasta özellikleri ve preoperatif verileri ve karşılaştırma sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Hasta özellikleri benzer olan 2 grup arasında preoperatif verilerden sadece preoperatif eGFR ve hidronefroz varlığı grup 1'de anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,012). eGFR'ye etkili diğer veriler gruplar arasında benzer saptanmıştır. Grupların preoperatif, peroperatif ve postoperatif patolojik bulguları ve karşılaştırma sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Gruplar arası patolojik verilerde ve üriner diversiyon tipinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ayrıca KİOMK nedeniyle RS uygulanan hastaların hepsinin postoperatif patolojisi en az T1 evre olarak geldi. Onkolojik veriler ve komplikasyonlar incelendiğinde de yine gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmadı (Tablo 3). Gruplar arası AK oranları da benzer saptandı. Hastaların genel sağkalımı (grup 1: 57,8±7 ay ve grup 2: 54,3±5,7 ay, p=0,662) ve kanser spesifik sağkalımı (grup 1: 68,8±7,2 ay ve grup 2: 60,9±6 ay, p=0,821) ve mortalite oranları (mortalite grup 1'de %49,2 iken grup 2'de %43,9, p=0,560; kanser spesifik mortalite grup 1'de %37,3 iken grup 2'de %34,8, p=0,777) benzerdi. Hastaların genel ve kanser spesifik sağkalım eğrileri Şekil 1 ve Şekil 2'de verilmiştir.

Tartışma

Çalışmamızda postoperatif 3. ay eGFR düzeyine etki eden hasta özellikleri ve komorbiditeleri incelendiğinde, ASA Skoru, ECOG Performans Skoru, Charlson Komorbidite İndeksi, DM, HT ve ek herhangi bir komorbidite varlığının postoperatif eGFR'ye etkisi gösterilememiştir. Fakat preoperatif hidronefroz varlığı ile eGFR düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,012). Bunun dışında postoperatif eGFR'ye etki eden en önemli etkenin preoperatif eGFR olduğu gözlenmiştir (p<0,001). Postoperatif erken dönem (postoperatif 7. gün üreteral stent çekilmesi sonrası) akut böbrek yetmezliğine etki eden faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada, 145 hasta değerlendirilmiş olup bunların 48'inde akut böbrek yetmezliği tablosu gözlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri ve preoperatif verilerinin gruplar arası karşılaştırmalı sonuçları

		Postoperatif eGFR <60 mL/sn (Grup 1) (n=59)	Postoperatif eGFR ≥60 mL/sn (Grup 2) (n=66)	p
Yaş (yıl)		66 (45-83)	64 (32-80)	0,288
Cinsiyet	Kadın	8	4	0,155
	Erkek	51	62	
Preoperatif eGFR		55,1 (17,5-118,4)	75,3 (6,8-141,4)	<0,001
Postoperatif 3. ay eGFR		40,4 (15,7-59,3)	82,5 (60-118,4)	-
ASA Skoru	1	2	3	0,756
	2	37	38	
	3	20	24	
	4	0	1	
ECOG Performans Skoru	0	15	18	0,88
	1	27	31	
	2	10	11	
	3	4	5	
	4	1	0	
Charlson Komorbidite İndeksi	0	0	1	0,241
	1	2	1	
	2	15	9	
	3+	42	55	
DM pozitifliği, n (%)		13 (22)	10 (15,2)	0,322
HT pozitifliği, n (%)		21 (35,6)	27 (40,9)	0,542
Herhangi bir komorbidite varlığı, n (%)		45 (76,3)	46 (69,7)	0,410
Preoperatif hidronefroz	Pozitif	31 (52,5)	20 (30,3)	0,012 *0,012
	Negatif	28 (47,5)	46 (69,7)	
Hidronefroz lateralitesi	Unilateral	22 (71)	15 (75)	0,753
	Bilateral	9 (29)	5 (25)	
Preoperatif hidronefroz derecesi	1	0 (0)	4 (20)	0,074
	2	9 (29)	4 (20)	
	3	16 (51,6)	8 (40)	
	4	6 (19,4)	4 (20)	

ASA: Amerikan Anestezistler Derneği, ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
*Binary logistic regression analizi
Mann-Whitney U testi ve Pearson ki-kare testi

Bu 48 hastada eGFR'nin <60 olmasında, HT ve NK'nin akut böbrek yetmezliği ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (6). Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak postoperatif erken dönem değil postoperatif 3. ay renal fonksiyon değerleri incelenmiştir. Ayrıca çalışmamızda NK gören hastalar değerlendirilmemiştir. Bu konuda son dönemde 164 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada postoperatif 3. ay eGFR düzeyine etki eden faktörler araştırılarak bir nomogram oluşturulmuştur (2). Postoperatif eGFR düzeyine, hasta yaşının ve preoperatif eGFR düzeyinin önemli etkileri olduğu, bunun dışında diversiyon tipinin ve subkutan yağ doku kalınlığının da etkili faktörler olduğu belirtilmiştir. Bunun dışında preoperatif hidronefrozlu hastalarda cerrahi sonrası obstrüksiyonun ortadan kalkması ile postoperatif eGFR'de düzelme olabileceği vurgulansa da

istatistiksel fark saptanmamıştır (2). Akut obstrüksiyonlara bağlı hidronefrozda cerrahi sonrası eGFR'de düzelme olabileceken, uzun süreli yavaş gelişen obstrüksiyonlarda eGFR'de düzelme olmayabileceği belirtilmektedir (2). Bunda hastanın kontrateral böbreğinin kompanseasyon yeteneği de önem arz etmektedir. Çalışmamızda bu bulgulara kıyasla farklı sonuçlar saptanmıştır. Birincisi, hidronefroz saptanan 51 hastanın 31'inin düşük postoperatif eGFR ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Fakat bu 51 hastanın bilateral ve unilateral hidronefroz oranları ile hidronefroz derecesi gruplar arası benzer bulunmuştur. Bunun nedeni olarak mesane tümörlerinde hidronefroz gelişiminin uzun sürede kronik bir süreç olarak ilerlemesi ve bunun da kalıcı renal fonksiyon bozukluğuna neden olması söylenebilir (2). Ayrıca grup 1'de hastaların böbrek fonksiyonlarında preoperatif eGFR

Tablo 2. Hastaların preoperatif, peroperatif ve postoperatif bulguları ile patolojik verilerinin gruplar arası karşılaştırmalı sonuçları

		Postoperatif eGFR <60 mL/sn (Grup 1) (n=59)	Postoperatif eGFR ≥60 mL/sn (Grup 2) (n=66)	p
Preoperatif T evresi	≤T1	6	9	0,835
	T2	51	55	
	T3	2	2	
Preoperatif tümör derecesi	Grade 1	1	2	0,05
	Grade 2	5	0	
	Grade 3	53	64	
CIS varlığı	Pozitif	10	28	0,002
	Negatif	49	37	
Skumöz diferansiasyon	Pozitif	9	10	0,984
	Negatif	49	55	
Operasyon süresi (saat)		6 (3-9)	6 (3-8)	0,482
Postoperatif T evresi	T1	10	16	0,609
	T2	29	26	
	T3	10	10	
	T4	10	14	
Postoperatif tümör derecesi	1	3	5	0,489
	2	1	3	
	3	50	49	
Cerrahi sınır pozitifliği	Pozitif	9	13	0,515
	Negatif	50	53	
Diseke edilen lenf nodu sayısı		12 (1-24)	14 (2-33)	0,197
Pozitif lenf nodu sayısı		0 (0-10)	0 (0-8)	0,163
Lenf nodu pozitifliği	Pozitif	13	9	0,228
	Negatif	44	54	
Pozitif lenf nodu yüzdesi		0 (0-70)	0 (0-66,7)	0,154
Prostat invazyonu	Pozitif	7	9	0,831
	Negatif	48	55	
Üretra invazyonu	Pozitif	3	7	0,258
	Negatif	54	57	
Üreteral orifis tutulumu	Pozitif	13	16	0,770
	Negatif	46	50	
Lenfovasküler invazyon	Pozitif	11	11	0,799
	Negatif	47	53	
Perinöral invazyon	Pozitif	7	9	0,745
	Negatif	51	55	
Diversiyon tipi	Üreterokutaneostomi	25	26	0,735
	Diversiyon	34	40	
CIS: Karsinoma <i>in situ</i> , eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı Mann-Whitney U testi ve Pearson ki-kare testi				

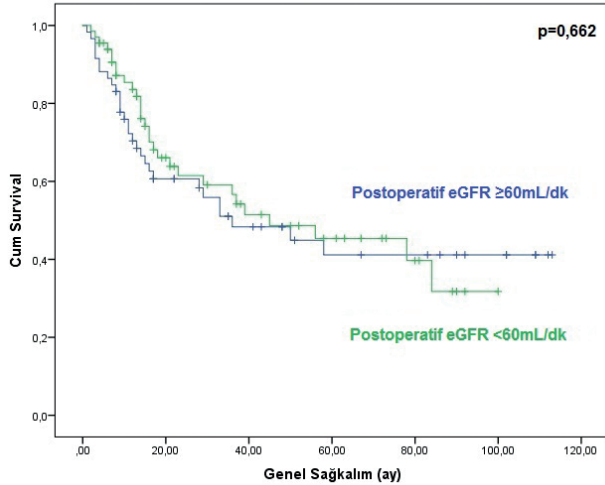
düzeylerine göre postoperatif eGFR düzeylerinde daha da azalma varken, grup 2’de artış gözlenmektedir (p<0,001). Bu durum grup 1’deki hidronefrozun kalıcı renal fonksiyon bozukluğuna neden olması ile açıklanabilir. Önceki çalışmalara ve çalışmamıza baktığımızda hastadaki ek komorbiditelerin postoperatif renal fonksiyon düşüklüğü ile ilişkili olmadığı fakat diversiyon tipinin

değerlendirilmesi gerektiği söylenebilir (2,5,8). Postoperatif erken dönem akut böbrek yetmezliğine baktığımızda ileal konduit, neobladder ve üreterokutaneostomi oranları arasında fark raporlanmamıştır (6). Geç dönemde, Thompson ve ark.’nın (5) yapmış olduğu bir çalışmada ileri yaş, preoperatif eGFR düşüklüğü ve kontinen diversiyonun postoperatif 3. ay eGFR

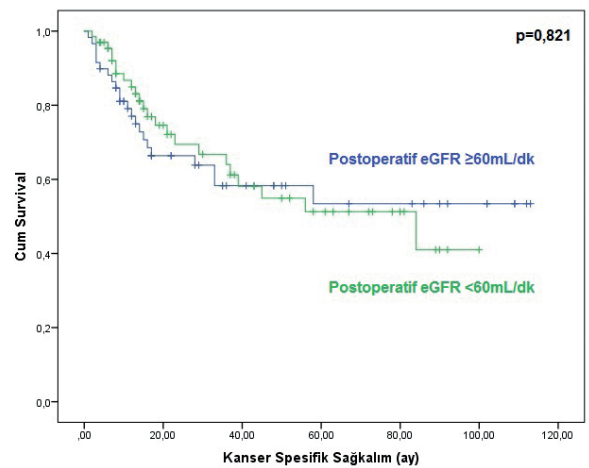
Tablo 3. Hastaların postoperatif verileri, onkolojik sonuçları ve komplikasyon durumlarının gruplar arası karşılaştırmalı sonuçları

		Postoperatif eGFR <60 mL/sn (Grup 1) (n=59)	Postoperatif eGFR ≥60 mL/sn (Grup 2) (n=66)	p
Evre yükselmesi	Pozitif	25	26	0,735
	Negatif	34	40	
Evre değişim durumu	Evre yükselmesi	25	26	0,778
	Evre düşmesi	8	12	
	Aynı evre	26	28	
Adjuvan kemoterapi, n (%)		17 (28,8)	17 (25,8)	0,701
Genel mortalite, n (%)		29 (49,2)	29 (43,9)	0,560
Genel sağkalım (ay)		57,8±7	54,3±5,7	0,662
Kanser spesifik mortalite, n (%)		22 (37,3)	23 (34,8)	0,777
Kanser spesifik sağkalım (ay)		68,8±7,2	60,9±6	0,821
Hospitalizasyon süresi		11 (5-29)	11 (5-42)	0,697
Erken medikal komplikasyon	Pozitif	15	14	0,578
	Negatif	44	52	
Erken cerrahi komplikasyon	Pozitif	24	27	0,979
	Negatif	35	39	
Clavien-Dindo komplikasyon sınıflaması	1	3	9	0,172
	2	38	45	
	3a	3	0	
	3b	9	9	
	4a	5	3	
	5	1	0	

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
Mann-Whitney U testi ve Pearson ki-kare testi



Şekil 1. Grup 1 ve grup 2 hastaların genel sağkalım analiz eğrileri
eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı



Şekil 2. Grup 1 ve grup 2 hastaların kanser spesifik sağkalım analiz eğrileri
eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

düşüklüğü ile ilişkili faktörler olduğu belirtilmiştir. Hastaların diversiyon tipinin incelendiği başka bir çalışmada, 24 hastada ileal neobladder, 12 hastada ileoçekal neobladder, 25 hastada ileal konduit ve 9 hastada üreterokutaneostomi uygulanmış olup, diversiyon seçiminde hastaların yaşı, preoperatif eGFR düzeyi ve HT varlığı anlamlı iken, diversiyon tipinin uzun dönem böbrek fonksiyonları üzerine etkisi anlamlı saptanmamıştır (9). Çalışmada renal fonksiyon azalması gözlenen hastalarda buna etki eden faktörler arasında postoperatif piyelonefrit ataklarının ve AK'nin anlamlı olduğu gösterilmiştir (9). Bir diğer çalışmada ise, 68 hastaya kontinen 47 hastaya inkontinen diversiyon uygulanmış olup, preoperatif eGFR inkontinen grupta anlamlı düşük iken kontinen grupta postoperatif kronik böbrek hastalığı (CKD) evre 3B hasta oranı daha yüksek saptanmıştır. Çalışmada 5 yıllık CKD evre 3B böbrek yetmezliği ile ilişkili faktörler incelendiğinde ise, ileri yaş, preoperatif eGFR, üreterokutaneostomi ve postoperatif hidronefrozun anlamlı olduğu raporlanmıştır (8). Tıpkı çalışmamızda olduğu gibi önceki çalışmalarda da komorbiditelerin renal fonksiyon üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiş olsa da çalışmamızda anlamlı ilişki saptamadığımız diversiyon tipinin hala renal fonksiyon üzerine etkisinin araştırılması gerektiği sonucu çıkarılabilir. Bunun dışında hastaların obezite ve vücut kitle indeksi (BMI) durumlarının da postoperatif renal fonksiyon üzerine etkisinin olduğunu belirten çalışmalar mevcut olmakla birlikte (10,11,12), çalışmamızda hastaların obezite ve BMI verileri eksik olduğundan dolayı değerlendirme yapılamamıştır.

Çalışmamızda eGFR düzeyine göre hastaların preoperatif ve postoperatif patolojik verileri ve operasyon süresi benzer saptandı. Onkolojik sonuçlara baktığımızda ise, evre yükselmesi, AK oranı, genel ve kanser spesifik sağkalım ve mortalite düzeyleri de eGFR düzeyine göre benzer saptandı. Komplikasyon oranlarına baktığımızda eGFR düzeyinin erken medikal ve erken cerrahi komplikasyonlara etkisi benzer gözlemlendi. Ayrıca Clavien-Dindo komplikasyon sınıflaması da gruplar arası benzer saptandı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılıklar, düşük hasta sayısı, retrospektif analiz, BMI, obezite ve preoperatif tümör lokalizasyonu gibi önemli verilerin eksikliği ile NK gören hasta sayısının az olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemesi şeklinde sıralanabilir.

Sonuç

Postoperatif eGFR düzeyine etki eden en önemli bulgunun preoperatif eGFR ile hidronefroz olduğu, ek komorbiditelerin ise postoperatif eGFR düzeyini etkilemediği söylenebilir. Fakat ek komorbiditelerin postoperatif kısa dönem renal fonksiyonlardan ziyade operasyon öncesi renal fonksiyon rezervini etkileyebileceği söylenebilir. Bunun dışında çalışmamızda postoperatif eGFR'nin diversiyon tipi, patolojik ve onkolojik sonuçlar ile komplikasyon oranlarına etkisinin olmadığı gözlemlendi. Fakat geniş serili prospektif çalışmalar ile daha net bilgiler edinilebileceği görüşündeyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Ç., İ.B., E.Ş., S.Y., İ.H.B., T.Y., B.G., T.D., Konsept: S.Ç., İ.B., E.Ş., Dizayn: S.Ç., İ.B., E.Ş., Veri Toplama veya İşleme: S.Ç., İ.B., E.Ş., S.Y., Analiz veya Yorumlama: S.Ç., İ.H.B., T.Y., B.G., T.D., Literatür Arama: S.Ç., İ.B., E.Ş., Yazan: S.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, et al. Bladder cancer. J Natl Compr Canc Netw 2013;11:446-475.
2. Gondo T, Ohno Y, Nakashima J, et al. Preoperative determinant of early postoperative renal function following radical cystectomy and intestinal urinary diversion. Int Urol Nephrol 2017;49:233-238.
3. Alfred Witjes J, Lebret T, Compérat E, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol 2017;71:462-475.
4. Canter D, Viterbo R, Kutikov A, et al. Baseline renal function status limits patient eligibility to receive perioperative chemotherapy for invasive bladder cancer and is minimally affected by radical cystectomy. Urology 2011;77:160-165.
5. Thompson RH, Boorjian SA, Kim SP, et al. Eligibility for neoadjuvant/adjuvant cisplatin-based chemotherapy among radical cystectomy patients. BJU Int 2014;113:17-21.
6. Ikehata Y, Tanaka T, Ichihara K, et al. Incidence and risk factors for acute kidney injury after radical cystectomy. Int J Urol 2016;23:558-563.
7. Erickson LM, Nicholson SF, Lewall DB, Frischke L. Ultrasound evaluation of hydronephrosis of pregnancy. J Clin Ultrasound. 1979;7:128-132.
8. Hatakeyama S, Koie T, Narita T, et al. Renal Function Outcomes and Risk Factors for Stage 3B Chronic Kidney Disease after Urinary Diversion in Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer (corrected). PLoS One 2016;11:e0149544.
9. Osawa T, Shinohara N, Maruyama S, et al. Long-term renal function outcomes in bladder cancer after radical cystectomy. Urol J 2013;10:784-789.
10. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. Am J Kidney Dis 2008;52:39-48.
11. Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. Am J Kidney Dis 2008;52:29-38.
12. Oh H, Quan SA, Jeong JY, et al. Waist circumference, not body mass index, is associated with renal function decline in Korean population: Hallym Aging Study. PLoS One 2013;8:e59071.