

# Låg sannolikhet för cancer i urinorganen vid makroskopisk hematuri och samtidig bakteriuri

**Enligt standardiserat vårdförlopp** avseende urinblåse- och övre urinvägscancer [1] ska patienter med makroskopisk hematuri som är 50 år eller äldre skyndsamt remitteras för DT-urografi samt cystoskopi. Denna studie utfördes dock innan revidering av riktlinjerna skedde, och ålderskriteriet var då 40 år eller äldre utom för mångåriga rökare (> 20 års rökningssanamnes) vilka skulle ingå i vårdförloppet oavsett ålder [2]. Syftet med vårdförloppet är att tidigt hitta cancer i urinorganen.

Vi har funnit ett begränsat antal studier där lokalisering och frekvens av cancer i urinorganen vid hematuri i samband med bakteriuri kunnat kartläggas. I en sådan från Storbritannien [3] hade <1 procent (1/190) av patienter med makroskopisk hematuri och positiv odling cancer. Denna enda tumör var urotelial och lokaliserad till blåsan. Endast ett par procent av de patienter som debuterar med urinblåsecancer har samtidigt en tumör i övre urinvägarna [4].

Syftet med vår studie var att följa upp patienter som utretts enligt standardiserat vårdförlopp avseende cancer i urinblåsa och de övre urinvägarna [2] samt att värdera värdet av DT-urografi på patienter med makroskopisk hematuri i samband med bakteriuri. Det finns inga evidens för att tumörer i övre urinvägarna skulle blöda i samband med bakteriuri [3], och det är dessutom ovanligt med samtidig tumör i övre urinvägarna vid primär blåscancer [4].

*Escherichia coli* är den vanligaste orsaken till urinvägsinfektion i alla åldrar (> 80 procent), medan *Staphylococcus saprophyticus* framför allt drabbar kvinnor i fertil ålder. Dessa bakteriearter kan infektera individer som har normala urinvägar [5] och brukar därför benämnas primärpatogener. Ett annat syfte med studien var därför också att undersöka om andra bakterier än dessa var överrepresenterade hos patienter med blåscancer, oberoende av övriga tidigare kända riskfaktorer såsom rökning, ålder och kön.

## METOD

Studien är ett ST-projekt för läkare i form av en retrospektiv journalgranskning och genomfördes som ett kvalitetsuppföljningsuppdrag för urologenheter-

**Oskar Kulander,**  
allmänläkare, Blå kustens hälsocentral, Oskarshamn  
● oskarkulander@hotmail.com

**Johan Johansson,**  
med dr, specialistläkare, kirurgkliniken

**Lars Brudin,** adjungerad professor, överläkare, fysiologiska kliniken; IMH, Hälsouniversitetet, Linköping; de båda sistnämnda Länssjukhuset i Kalmar

na vid de tre sjukhusen i Kalmar län. Journalerna för samtliga patienter som utretts enligt detta vårdförlopp från 21 sept 2015 till 20 apr 2017 granskades. Samtliga 459 patienter med makroskopisk hematuri som fullföljt utredningen inkluderades (5 patienter exkluderades då dessa avstod utredning). Eftersom studien var ett ST-projekt som dessutom gjordes i kvalitetsuppföljningssyfte var etikprövning inte nödvändig.

För varje patient registrerades ålder, rökningssanamnes, fynd vid cystoskopi, DT-urografi, PAD samt cytologi av blåssköljväska eller kastad urin och urinodlingsvar vid inremittering. Urinodling var vid inremittering tagen på 420/459 (92 procent) av patienterna och är för samtliga kategoriserade som positiv/ej positiv, där »ej positiv« även inkluderar ej provtaget. Hos patienter där rökningssanamnes inte fanns även registrerades denna som negativ. Hos 14 patienter kunde DT-urografi inte utföras; 2 av dessa hade blåscancer och utreddes i stället med ultraljud. Hos en patient utfördes ingen cystoskopi då man vid DT-urografi fann njurcancer, och cystoskopi bedömdes överflödigt.

För de statistiska analyserna användes Fischers exakta test, Mann-Whitneys U-test samt logistisk regression.  $P < 0,05$  har betraktats som statistiskt signifikant.

## RESULTAT

Demografiska data och undersökningsfynd är beskrivna i Tabell 1 med uppdelning på urotelial cancer och odlingsresultat (positiv/ej positiv). Män och kvinnor var väsentligen lika representerade i materialet (238 män [51,9 procent] och 221 kvinnor [48,1 procent]). Urotelial cancer diagnostiserades hos 13,5 procent (62/459) av patienterna. Det förelåg ingen åldersskillnad mellan könen avseende den uroteliala cern (medianålder 73 år för kvinnor och 75,5 för män;  $P = 0,96$ ), men för patienter utan urotelial cancer var medianåldern signifikant lägre hos kvinnor än hos män (58 respektive 70 år;  $P < 0,001$ ; Mann-Whitneys U-test). Kvinnor hade också bakteriuri i högre utsträckning än män (108/221 [48,9 procent] vs 53/238 [22,3 procent];  $P < 0,001$ ; Fishers exakta test).

Det prediktiva värdet för urotelial cancer vid makroskopisk hematuri och samtidig bakteriuri var 6,2 procent (10/[10 + 151]) (Tabell 1). Samtliga av dessa tumörer var lokaliserade till blåsan. Det bör också till-

## HUVUDBUDSKAP

- Det prediktiva värdet för cancer i urinorganen vid makroskopisk hematuri var signifikant lägre hos patienter med samtidig bakteriuri jämfört med patienter utan bakteriuri.
- Det prediktiva värdet för cancer i urinorganen vid makroskopisk hematuri var <1 procent hos patienter  $\leq 75$  år med samtidig bakteriuri.
- Avseende cancer i urinorganen tillförde DT-urografi inget till tumördiagnostiken hos patienter med makroskopisk hematuri med samtidig bakteriuri.
- Bakteriuri med andra bakterier än *E coli/S saprophyticus* var associerad med tumörfynd i urinblåsan.

**TABELL 1. Bakgrundsdata och undersökningsfynd vid makroskopisk hematuri, uppdelade på patienter med respektive utan cancer samt odlingsfynd.**

Parameter	Urotelial cancer		Övriga diagnoser		Totalt
	Ej positiv odling <sup>1</sup>	Positiv odling	Ej positiv odling <sup>1</sup>	Positiv odling	
N	52	10	246	151	459
<b>Ålder</b>					
Medel (SD)	72,8 (10,2)	80,1 (6,3)	64,3 (14,6)	62,5 (14,9)	65,0 (14,6)
Median (räckvidd)	74 (41-91)	82 (64-86)	68 (20-98)	63 (22-93)	68 (20-98)
<b>Ålderskategorier, n (procent)</b>					
< 50	3 (6)	0 (0)	41 (17)	39 (26)	83 (18)
50-65	8 (15)	1 (10)	74 (30)	44 (29)	127 (28)
66-75	19 (37)	0 (0)	81 (33)	31 (21)	131 (29)
> 75	22 (42)	9 (90)	50 (20)	37 (25)	118 (26)
<b>Kön, n (procent)</b>					
Kvinna	18 (34,6)	5 (50,0)	95 (38,6)	103 (68,2)	221 (48,1)
Man	34 (65,4)	5 (50,0)	151 (61,4)	48 (31,8)	238 (51,9)
<b>Diagnoser<sup>2</sup>, n (procent)</b>					
Ej nyupptäckt cancer	-	-	241 (98)	150 (99)	391 (85)
Klarcellig njurcancer	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (0)
Urotelial cancer i övre urinvägarna	3 (5,8)	0 (0,0)	-	-	3 (0,7)
Urotelial blåscancer (pTa) <sup>3</sup>	22 (42,3)	2 (20,0)	-	-	24 (5,2)
Urotelial blåscancer (pT1) <sup>3</sup>	15 (28,8)	5 (50,0)	-	-	20 (4,4)
Urotelial blåscancer (pT2) <sup>3</sup>	8 (15,4)	3 (30,0)	-	-	11 (2,4)
Urotelial blåscancer (pT3)	2 (3,8)	0 (0,0)	-	-	2 (0,4)
Urotelial blåscancer (pT4)	1 (1,9)	0 (0,0)	-	-	1 (0,2)
Skivepitelcancer i blåsan	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Övrig cancer	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	1 (0,7)	4 (0,9)
<b>Rökning, n (procent)</b>					
Ickerökare	20 (38)	8 (80)	152 (62)	104 (69)	284 (62)
Rökare/exrökare	32 (62)	2 (20)	94 (38)	47 (31)	175 (38)
<b>Odlingssvar, n (procent)</b>					
Ingen växt	49 (94)	0 (0)	210 (85)	0 (0)	259 (56)
Sekundärpatogener <sup>4</sup>	0 (0)	7 (70)	0 (0)	30 (20)	37 (8)
Primärpatogener <sup>4</sup>	0 (0)	3 (30)	0 (0)	121 (80)	124 (27)
Odling saknas <sup>1</sup>	3 (5,9)	-	36 (14,6)	-	39 (8,5)

<sup>1</sup>Ej positiv odling innefattar även de prov som ej skickades till urinodling.

<sup>2</sup>Klassificering enligt TNM Classification of malignant tumours (UICC).

<sup>3</sup>I gruppen pTa hade 4 patienter synkron CIS (cancer in situ), 2 patienter hade synkron CIS i gruppen T1 respektive T2.

<sup>4</sup>Primärpatogener: Escherichia coli, Staphylococcus saprophyticus. Sekundärpatogener: Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecium respektive E faecalis

läggas att det bara var 2 av 10 patienter med bakteriuri och samtidig cancer som hade cystitsymtom utöver hematuri. Dessa 2 var en 64-årig kvinna (pTa) med Klebsiella-cystit (trängningar och sveda) och en 83-årig man (pT2) med E coli (urosepsis). Det prediktiva värdet för urotelial cancer vid makroskopisk hematuri med negativ odling (där odling var tagen) var 18,8 procent (49/[49 + 211]). Av dessa hade 3 tumörer lokaliserade enbart till de övre urinvägarna medan 2 andra hade blåscancer med samtidig tumör i övre urinvägar (en med pT4 och en med pT3 i blåsan). I denna

grupp fanns även 2 patienter med klarcellig njurcancer. Det förelåg en betydande skillnad avseende frekvens av urotelial cancer mellan patienterna med positiv urinodling: 6,2 procent (10/[10 + 151]) respektive negativ urinodling: 18,8 procent (49/[49 + 211]) (Fishers exakta test; P < 0,001).

Det prediktiva värdet för urotelial cancer vid bakteriuri ≤ 75 års ålder var < 1 procent (1/[1 + 114]), till skillnad från motsvarande åldersgrupp utan positiv odling som var 13,3 procent (30/[30 + 196]); P < 0,001 (Tabell 1). Ingen signifikant skillnad sågs vid motsvarande jäm-

**TABELL 2.** Riskfaktorer att urotelial cancer diagnostiseras vid makroskopisk hematuri. Analyser utförda med univariat och multivariat logistisk regression.

Parameter	Totalantal	Urotelial cancer		Univariat logistisk regression		Multivariat logistisk regression	
		n	(procent)	OR (95KI) <sup>1</sup>	P	OR (95KI) <sup>1</sup>	P
<b>Kön</b>							
Kvinna	221	23	10,4	1,00			
Man	238	38	16,0	1,69 (0,97-2,93)	0,064	-	-
<b>Ålderskategorier</b>							
< 50	83	3	3,6	1,00		1,00	
50-65	127	9	7,1	2,14 (1,57-2,90)		1,95 (1,10-3,45)	
66-75	131	19	14,5	4,57 (2,48-8,43)		3,81 (1,22-11,93)	
>75	118	30	25,4	9,77 (3,90-24,5)	< 0,001	7,43 (1,34-41,2)	0,022
<b>Rökning</b>							
Aldrig	284	27	9,5	1,00		1,00	
Rökare/exrökare	175	34	19,4	2,20 (1,28-3,79)	0,004	2,22 (1,60-3,10)	< 0,001
<b>Bakteriuri</b>							
Nej	259	48	18,5	1,00		1,00	
Ja	161	10	6,2	0,28 (0,14-0,58)	< 0,001	0,34 (0,16-0,70)	0,004

De 39 utan odling är inte med i den univariata analysen men i den multivariata (som »ej positiv«). Det blir emellertid ingen signifikant skillnad om dessa utesluts även ur den multivariata analysen.

<sup>1</sup>95 procents konfidensintervall.

förelse på patienter över 75 års ålder; 19,6 procent (9/ [9 + 37]) vs 30,1 procent (22/[22 + 51]); P = 0,284).

Bland patienterna med växt av andra bakterier än E coli och S saprophyticus hade 7 av 37 (19 procent) urotelial cancer, att jämföra med 3 av 124 (2,4 procent) hos patienterna med växt av E coli eller S saprophyticus (Fishers exakta test, P = 0,001). Det förelåg också en signifikant skillnad i medianåldern hos patienter med växt av andra bakterier än E coli och S saprophyticus jämfört med medianåldern hos patienter med växt av E coli och S saprophyticus (77 respektive 60 år; P < 0,001; Mann-Whitneys U-test).

Vid multivariat logistisk regression såg vi, utöver en minskad risk för urotelial cancer vid bakteriuri, en förväntad ökad risk vid rökning och vid hög ålder (Tabell 2).

De 3 patienterna < 50 år med urotelial cancer var alla rökare med negativ odling. Då bakteriuri var vanligt hos unga patienter (50 procent, 39/78, av de patienter < 50 år där odling togs hade bakteriuri) tittade vi specifikt på patientgruppen rökare < 50 år med negativ odling. Det prediktiva värdet för urotelial cancer på denna grupp var 27,3 procent (3/[3+8]).

Samtliga konstaterade tumörer i urinblåsan diagnostiserades vid den initiala cystoskopin. Således kunde inga ytterligare tumördiagnoser ställas vid

reskopin som utfördes vid fynd av malignitetsmisstänkt atypi på blåsköljvätska eller kastad urin och samtidig normal initial cystoskopi. Den initiala cystoskopin ingav tumörmisstanke i 6 fall utan att man senare kunde påvisa tumör vid PAD på TURB (transuretral resektion av blåstumör). Den initiala DT-urografen ingav vid journalgranskning tumörmisstanke på 81,8 procent (45/[45+10]) av konstaterade uroteliala tumörer i urinblåsan (2 patienter med blåscancer [båda pTa] hade njurfunktion som ej tolererade DT-urografi).

Hos 3,1 procent av samtliga patienter (14/459) hittade man icke-malign övre blödningskälla som senare behövde åtgärdas. Två procent av patienterna med bakteriuri (3/161) hade icke-malign blödningskälla som behövde kirurgisk intervention. Dessa 3 patienter hade njurstensliknande symtom.

Man fann även 2 fall av hepatocellulär cancer och ett liposarkom (med bakteriuri). Dessa fall är bifynd och av icke-urologiskt ursprung. Det fanns även ett fall av malignt melanom där diagnosen intressant nog sattes efter biopsi av metastas i urinblåsan.

## DISKUSSION

Av 161 patienter med makroskopisk hematuri och samtidig bakteriuri hade 10 patienter (6,2 procent) cancer i urinorganen; alla dessa tumörer var uroteliala och lokaliserade enbart till blåsan. Endast en av dessa patienter var ≤ 75 år. Det prediktiva värdet för urotelial cancer vid makroskopisk hematuri hos patienter ≤ 75 års ålder var alltså signifikant lägre om det samtidigt förelåg bakteriuri, jämfört med om det inte förelåg bakteriuri (< 1 respektive 13,3 procent, P < 0,001). Vid motsvarande jämförelse av patienterna > 75 år blev det ingen signifikant skillnad, och bakte-

**»Det prediktiva värdet för urotelial cancer vid bakteriuri ≤ 75 års ålder var < 1 procent (1/[1 + 114]) ...«**

riuri bör således ej betraktas som en riskreducerande faktor att urotelial cancer diagnostiseras hos den åldrade befolkningen (> 75 års ålder). Hos yngre patienter är det dock rimligt att först behandla en eventuell bakteriell hemorragisk cystit och följa upp eventuellt kvarstående hematuri och symtom inför ställningstagande till fortsatt utredning [6].

Hos den åldrade befolkningen är asymtomatisk bakteriuri vanlig [7]; huruvida hematuri faktiskt var ett symtom på bakteriuri är oklart, då cystitsymtom utöver hematuri saknades hos 8/9 patienter > 75 år där blåstumör diagnostiserades. Vid bakteriuri hos den åldrade befolkningen är också andra bakterier än E coli/S saprophyticus mer frekvent förekommande. Detta är sannolikt orsaken till att vi fann en statistiskt signifikant skillnad i blåscancerfrekvens mellan grupperna med E coli/S saprophyticus respektive annan patogen bakterieväxt. Dessa resultat kan också tolkas som att andra bakterier än E coli/S saprophyticus koloniserar i en urinblåsa med tumörväxt då det normala urinvägsepitellets antibakteriella egenskaper [8] eventuellt går förlorade vid tumörväxt i blåsväggen. Om detta stämde borde man dock sett fler patienter ≤ 75 med sådan bakteriuri och samtidig cancer.

I vår studie bidrog inte DT-urografi till cancerdiagnostiken hos patienter med bakteriuri då samtliga tumörer hos dessa patienter var lokaliserade till urinblåsan. Vi fann inget stöd för att subkliniska pyelonefritter skulle orsaka blödning i tumörer i de övre urinvägarna i samband med bakteriuri. Då endast 1,9 procent (3/161) av våra patienter med positiv odling hade icke malign blödningskälla som behövde åtgärdas fann vi heller inget starkt stöd för screening av dessa patienter med DT-urografi av denna anledning. Dessutom hade dessa patienter en klinisk bild såsom vid njursten. I de europeiska urologiska riktlinjerna ifrågasätts dessutom nödvändigheten av DT-urografi om man redan i den initiala hematuriutredningen identifierar en tumör i urinblåsan [9].

Ett av de tillräckliga kriterierna för »välgrundad misstanke« var vid tiden för vår studie makroskopisk hematuri hos patienter > 40 år utan rökningssanamnes. I vårt material fanns ingen patient < 60 år utan rökningssanamnes med urotelial cancer. I februari 2018 reviderades riktlinjerna för inklusion i vårdförloppet och höjdes till 50 år oavsett rökningssanamnes. Detta utesluter många unga patienter (framför allt kvinnor) med bakteriuri och lågt prediktivt värde för

## » ...cystitsymtom utöver hematuri saknades hos 8/9 patienter > 75 år där blåstumör diagnostiserades.«

cancer. Det utesluter dock även ett fåtal unga rökare med negativ odling och högt prediktivt värde för cancer (i vårt patientunderlag 27,3 procent, 3/[3+8]). Trots ett litet patientunderlag i detta avseende tyder detta på att makroskopisk hematuri där ingen förklaring såsom bakteriuri föreligger bör utredas på patienter < 50 år, framför allt då det föreligger positiv rökningssanamnes. Vår studie är i överensstämmelse med litteraturen i övrigt, som visar att urotelial cancer ökar med ålder och positiv rökningssanamnes [10, 11].

Cytologisk analys av blåssköljvätska eller kastad urin som diagnostiskt komplement till normal cystoskopi saknade värde i vårt material.

### SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis är det prediktiva värdet för cancer i urinorganen vid makroskopisk hematuri med samtidig bakteriuri lågt hos patienter ≤ 75 år. Hos patienter > 75 år är det mer svårvärderat om bakteriuri är en fullgod förklaring till hematuri, varför dessa bör utredas oavsett förekomst av bakteriuri. Indikationen för DT-urografi vid utredning av patientgruppen med bakteriuri och samtidig hematuri kan ifrågasättas, både i syfte att hitta cancer i övre urinvägarna men även för att utesluta icke-maligna blödningskällor. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:FHMZ*

### REFERENSER

1. Regionala cancercentrum i samverkan. Gällande vårdförlopp urinblåsa och övre urinvägar. 27 feb 2018. <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/urinvagar/urinblase--och-urinvagscancer/vardforlopp/gallande-vardforlopp/>
2. Regionala cancercentrum i samverkan. Cancer i urinblåsan och övre urinvägarna. Beskrivning av standardiserat vårdförlopp. 21 dec 2015. [https://testepi.incanet.se/globalassets/cancerdiagnoser/urinvagar/urinblase--och-urinvagscancer/vardforlopp/standardiserat\\_vardforlopp\\_urinvagar\\_na\\_20151221.pdf](https://testepi.incanet.se/globalassets/cancerdiagnoser/urinvagar/urinblase--och-urinvagscancer/vardforlopp/standardiserat_vardforlopp_urinvagar_na_20151221.pdf)
3. Vasdev N, Thorpe AC. Should the presence of a culture positive urinary tract infection exclude patients from rapid evaluation hematuria protocols? *Urol Oncol.* 2013;31(6):909-13.
4. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huhuet J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol.* 2005;174(3):859-61.
5. Läkemedelsboken; Sandberg T, Hansson S. Urinvägsinfektioner. 4 maj 2018. [http://www.lakemedelsboken.se/g3\\_nef\\_urinvaginfekt\\_2013fm10.html](http://www.lakemedelsboken.se/g3_nef_urinvaginfekt_2013fm10.html)
6. Hedelin H, Holmäng S. Vårdförloppet för blåscancer bör omvärderas. *Läkartidningen.* 2017;114:EFLD.
7. Rodhe N, Mölstad S, Englund L, et al. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly residents living in a community setting: prevalence, characteristics and associated factors. *Fam Pract.* 2006;23(3):303-7.
8. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(11):2810-6.
9. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol.* 2016;71(3):447-61.
10. Silverman DT, Morrison AS, Devesa SS. Bladder cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF (editors). *Cancer epidemiology and prevention.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996. p. 1142-55.
11. McLaughlin JK, Blot WJ, Devesa SS, et al. Renal cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF (editors). *Cancer epidemiology and prevention.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996. p. 1156-79.

## SUMMARY

### Low frequency of cancer in the urinary organs when macroscopic hematuria is associated with bacteriuria

Frequency of cancer in the urinary organs was significantly lower in patients with macroscopic hematuria associated with bacteriuria compared to those without bacteriuria. The predictive value of macroscopic hematuria was <1% in patients  $\leq$  75 years of age with concomitant bacteriuria. CT-urography added no diagnostic value over and above cystoscopy in patients with macroscopic hematuria with bacteriuria. Bacteriuria with other bacteria than *E. coli* or *S. saprophyticus* was associated with findings of bladder tumors.