

Makrohematuri

State of The Art

Socialstyrelsen klassificerar från och med år 2001 sin utgivning i olika dokumenttyper. Detta är ett **underlag från experter**. Det innebär att det bygger på vetenskap och/eller beprövad erfarenhet som tas fram av huvudsakligen externa experter på uppdrag av Socialstyrelsen. Experternas material ger underlag till myndighetens ställningstaganden. Författarna svarar själva för innehåll och slutsatser.

Dokumentdatum: 2002-04-09

Artikelnummer: 2002-123-38

Innehåll

Definition.....	3
Epidemiologi.....	4
Makroskopisk hematuri – utredningsfynd.....	5
Urinblåsecancer.....	6
Njurcancer	7
Njurbäcken-uretercancer.....	7
Sten	8
Infektion	8
Prostatahyperplasi.....	8
Iatrogena orsaker.....	8
IgA-nefrit	8
Fysisk ansträngning.....	8
Utredningsalternativ vid makroskopisk hematuri.....	9
Utredning under pågående blödning.....	10
Tidsfaktorn.....	11
Kontroll och uppföljning av oförklarad makroskopisk hematuri.....	12
Kliniska riktlinjer	13
Referenser.....	14

Definition

Makroskopisk hematuri betyder att urinen är rödfärgad av blod. Koncentrationen av erythrocyter måste överstiga $5 \times 10^9 / l$ för att detta skall kunna upptäckas med blotta ögat (1). Detta motsvaras ungefär av en tillblandning av 1ml blod till 1 l urin. Den makroskopiska hematurin kan antingen vara tyst, d.v.s. utan subjektivt obehag eller kopplad till andra symptom, oftast från nedre urinvägarna. Ett specialfall är smärta i samband med koagelavgång genom uretärerna. Nedan avhandlas framför allt tyst hematuri, vid symptom är det den samlade presentationen som skall styra utredningsgången.

Rödfärgad urin (pigmenturi) kan uppkomma av andra orsaker:

1. Hemo-myoglobinuri. När haptoglobins bindningskapacitet har överskridits t. ex. vid intravasal hemolys p.g.a. mekanisk påverkan; toxisk påverkan (kemikalier, ormgift, mikroorganismer); autoimmun hemolys. Varje form av hemo-/myoglobinuri (muskelnekroser) kan på samma sätt som hematuri verifieras med urinteststicka.
2. Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH). Anemi som kan orsakas av nattlig hemoglobinuri. Komplementattacker orsakar hemolys och initieras sannolikt av en respiratorisk acidosis men kan också initieras av t. ex. infektion och läkemedel. Orsak är en abnormt ökad känslighet för komplement hos de röda blodkropparna som saknar CD59.
3. Porfyrier. Detta är en sjukdomsgrupp orsakad av en genetiskt bestämd partiell brist på något av de 7 sista enzymerna i biosyntesen av hem. Sjukdomen yttrar sig attackvis och under en porfyriattack är urinprovet ofta rött och diagnosen erhålles med ett positivt test på porfobilinogen (PBG) i urin.
4. Födoämnesintag exempelvis rödbetor.
5. Läkemedelsintag t. ex. nitrofurantoin eller doxorubicin. En mer fullständig förteckning över läkemedel som kan orsaka pigmenturi kan erhållas via en databas tillgänglig via Internet (Micromedex Health Care Series).

Urinteststicka ger ej utslag vid tillstånd 3-5 ovan och kan därför användas att särskilja denna typ av pigmenturi från hematuri.

Epidemiologi

Prevalensen av makroskopisk hematuri i populationen finns inte rapporterad i litteraturen. Uppskattningsvis remitteras 30-40/100.000/år för utredning. Vid urologiska enheter utgjorde makroskopisk hematuri remitteringsgrund i drygt 10% av totalmaterialet inremitterade patienter (2-15). I en engelsk studie informerades allmänläkarna om möjligheten till snabb utredning av alla vuxna med makro- och mikroskopisk hematuri. Andelen inremitterade patienter i de respektive kategorierna var: 54% makroskopisk hematuri, 30% symptomatisk- och 16% asymptomatisk mikroskopisk hematuri. Dock förelåg en stor variation i frekvensen remitterade fall per distrikt (från 37-54/100.000) (16). I en rapport från Göteborg har en noggrann analys av remissinflöde med diagnosen hematuri genomförts. Makroskopisk hematuri uppgavs i 43%, mikroskopisk i 49% och i 8% var inte typ av hematuri angiven (15).

I selekterade material var andelen män högre än kvinnor med andelen män 56, 81 och 77 % (5, 6, 12). Medelåldern var 53, 57 och 63 år i respektive studie.

Makroskopisk hematuri – utredningsfynd

Makroskopisk hematuri är ett allvarligt symptom som kräver skyndsam utredning. I refererade studier finner man ofta (15-52%) en underliggande malignitet (Tabell 1), dock rör detta som ovan nämnts patienter som remitterats till specialistutredning, alltså sannolikt selekterade fall. I en nyligen genomförd litteraturgenomgång kunde man inte hitta en enda studie som redovisade primärvårdsmaterial (17). I denna studie analyserades också selekterade material (inkluderande även symptomgivande hematuri). Det positiva prediktiva värdet avseende urologisk cancer var 0.22, i patientgruppen över 40 år var motsvarande siffra 0.41. Ålderns betydelse framgår även i en annan studie där 10% av de som var yngre än 50 år hade en malignitet jämfört med 35% av de som var äldre än 50 år (11).

Övriga vanliga rapporterade orsaker är sten, infektion och prostatahyperplasi

Tabell 1. Publicerade serier med makroskopisk hematuri

Referens	Antal	% andel med malignitet	% Sten	% BPH	% Infektion	% Ingen orsak påvisad	% Övrigt
Rathbun 1933		52	22	8	-		18
Cahill 1941		40	13	-	27		
Lee 1953	1000	22	10	22	22		
Carter 1981	110	23	14	18	26		
Cross 1983	124	18	18	15	19	21	
Gilliat 1987	90	40					
Mariani 1989	309	21					
Paul 1993	253	15					
Lynch 1994	214	16					
Sultana 1996	233	28	6	-	-		
Yip 1997	312	25	13	11	4	43	
Ho 1998	56	25	0	14	0		
Khadra	948	21	3	-	13	53	10

2000							
Bohman 2001	246	15	8	-	-	21	

Urinblåsecancer

Urinblåsecancer representerar 7,2 % av manlig och 2,5 % av kvinnlig cancer. Antalet nydiagnostiserade fall i landet är cirka 2.000 per år och mortaliteten i sjukdomen är cirka 600 fall per år. Den är en av de cancerformer som haft den högsta incidensökningen i Sverige under de senaste decennierna.

Urinblåsecancer är den vanligaste maligniteten (38-100%) som påträffas vid utredning av makroskopisk hematuri

Tabell 2. Publicerade serier med makroskopisk hematuri-fördelning av urologiska tumörer

Referens	Antal med malignitet	% med urinblåseca	Njure %	Prostata %	Övre TCC %
Carter 1981	25	40	28	28	0
Cross 1983	21	38	19	24	19
Mathiesen 1984	36	47	22	11	19
Sultana 1996	66	80	11	5	5
Yip 1997	81	63	19	4	12
Ho 1998	14	100	0	0	0
Khadra 2000	199	92	5	3	0,5
Bohman 2001	51	62	2	36	0

Makroskopisk hematuri, oftast tyst, var det vanligaste debutsymptomet och förelåg i 71% av fallen i en svensk populationsbaserad studie (18).

Trängningar och smärta är andra vanliga symptom. Teoretiskt borde makroföregås av mikroskopisk hematuri men när i cancerutvecklingen en tumör ger upphov till blödning är inte känt. Sannolikt förligger också en stor biologisk variation. Det är väl känt att blödningen kan vara intermitter. I en studie hade cirka 1/3 av patienterna som skulle opereras för blåscancer negativ urinteststicka morgonen innan operation (19). Vid screening med urinteststicka upptäcks blåscancerfall (20) men i rutinsjukvård diagnosticeras blåscancerfall sällan p.g.a. asymptomatisk mikroskopisk hematuri trots utbredd användning av urinteststickan vid hälsokontroller. I

ett populationsbaserat material av nydiagnosticerad blåscancer var asymptomatisk mikroskopisk hematuri remissorsak i 3,8%. I en engelsk studie sågs en trend att blåscancerfall med mikroskopisk hematuri var mindre avancerade än de med makroskopisk hematuri (11).

Njurcancer

Makroskopisk hematuri har varit ett kardinalsymptom vid njurcancer och har rapporterats hos cirka 50% av nyupptäckta fall i serier från 1970-80 talet (21, 22). Någon rapport om korrelationen mellan tumörstorlek och förekomst och/eller grad av hematuri har inte påträffats i litteraturen. I en dansk studie rapporterades, dock något förvånande, en lägre andel med hematuri i avancerade jämfört med tidiga stadier (22).

Allt fler fall upptäcks numera en passant, 40% i en studie från Japan (23). De flesta (76%) upptäcktes med datortomografi (DT) eller ultraljud, endast 8% p.g.a. utredning för mikroskopisk hematuri. Prognosen för incidentellt funna fall var bättre än för dem som upptäcktes p.g.a. symtom i denna studie, sannolikt ett uttryck för mindre tumörstorlek i den första gruppen.

Ovanstående har medfört att screeningstudier genomförts framför allt med ultraljud. I en nyutkommen rapport från Japan redovisades 13 års screeningaktivitet varvid man funnit en njurcancerfrekvens på 0,09% och i nästan inga fall förelåg patologiska blod- eller urinprover (24). I en annan japansk studie där 1667 patienter med asymptomatisk mikroskopisk hematuri undersöktes med ultraljud hittades inga njurcancerfall (25).

För fullständighetens skull kan nämnas, att tumörer i njuren tillhör de relativt få parenkym- och vävnadstumörer som kan ge upphov till sekundär polycytemi på sannolikast basis av en ökad insöndring av erythropoetin och/eller erythropoetinliknande peptid. Att diagnosticera njurcancer med hjälp av förhöjda B-Hb-värden saknar emellertid praktisk betydelse.

Njurbäcken-uretercancer

Dessa sjukdomar debuterar ofta med hematuri dock ofta sparsam. Deras relativa ovanlighet medför att de utgör < 1% av rapporterade fynd i de flesta studier av makroskopisk hematuri.

Prostatacancer

I tidiga studier (före 1990-talet) var prostatacancer ett vanligt fynd vid hematuriutredning medan i senare studier endast några procent har fått denna diagnos, ett undantag är utvecklingsländerna. I en studie från Jamaica debuterade 15% av prostatacancerfallen med makroskopisk hematuri (26).

Sten

Njursten har rapporterats som orsak till makroskopisk hematuri hos drygt 10% (27).

Infektion

Urinvägsinfektion har rapporterats som vanligaste orsak till makroskopisk hematuri, 33% i en sammanställning (27). Orsaken är en hemorragisk cystit sekundär till en bakteriell eller virusinfektion. Den senare förekommer framför allt hos benmärgstransplanterade. Hematurin försvinner vanligen efter behandling.

Prostatahyperplasi

Prevalensen av makroskopisk hematuri vid denna åkomma är okänd. Hematuri har rapporterats vara indikation för kirurgi i 12% av fallen (28). Prostatahyperplasi har rapporterats som orsak till makroskopisk hematuri i 13 % (27).

Iatrogena orsaker.

Antikoagulantia. De få studier som finns talar för att patienter med makroskopisk hematuri under välreglerad antikoagulantibehandling skall utredas på samma sätt som patienter utan antikoagulantia. För referenser, var god se under mikroskopiska hematurikapitlet.

Läkemedel t.ex som cyklofosamid eller strålbehandling kan ge hemorragisk cystit.

IgA-nefrit

Hematuri föreligger i de flesta fall, ibland även makroskopisk. Cirka 18% rapporteras debutera med detta symptom (29).

Fysisk ansträngning

Långdistanslöpare får ofta albuminuri samt hematuri, i en del fall makroskopisk dito (30). Vid en undersökning av maratonlöpare hade nästan en fjärdedel mikroskopisk hematuri efter loppet (31). Vid uppföljning hade förändringarna i de flesta fall försvunnit inom två dygn (32). Försök att klarlägga genesen till blödningen har ej varit konklusiva. Kontusioner av blåsväggen har påvisats cystoskopiskt vilket kan vara en orsak till blödning från nedre urinvägarna, men även dysmorfa erythrocyter talande för glomerulär genes påträffas ofta.

Utredningsalternativ vid makroskopisk hematuri

Traditionellt har patienter med makroskopisk hematuri utretts radiologiskt med urografi. Känsligheten för att upptäcka tumörer i urinblåsan med urografi är otillräcklig varför urethrocystoskopi måste utföras för att klarlägga de nedre urinvägarna. Radiologins roll gäller främst förändringar i de övre urinvägarna. De tillstånd som man vill diagnosticera är konkrement, njurtumörer och övergångsepitelcellscancer.

Datortomografi (DT) är överlägsen alla andra modaliteter när det gäller stenfrågeställningen (33, 34, 35). För njurtumörer finns också flera fördelar med denna metod. Sensitiviteten var 84% jämfört med 38% för ultraljud för tumörer mindre än 3 cm i diameter (36). MRT's sensitivitet är likvärdig med DT.

Övergångsepitelcellscancer i övre urinvägarna är ovanlig och därför existerar inga jämförande studier med tillräckligt statistiskt underlag. I en retrospektiv svensk studie (37) av 28 patienter med njurbäckencancer kunde 24 av dessa diagnosticeras med DT trots att man i denna studie använde äldre DT-teknik (ej spiral-DT). Urografi gav diagnosen i 17/28 fall och motsvarande resultat för retrograd pyelografi var 12/14.

Kombinationen urinvägsöversikt och ultraljud har i flera studier visat sig överlägsen urografi och mer kostnadseffektiv (38, 39, 40). Detta baseras framför allt på att ultraljud har högre sensitivitet än urografi för att upptäcka njurtumörer. Det finns dock vissa nackdelar, framför allt ger ultraljud och urinvägsöversikt inget besked om njurfunktionen. I en studie av asymptomatisk mikroskopisk hematuri hade dock urografi högre sensitivitet för urologiska maligniteter (55 respektive 25%) än ultraljud (41).

DT kan besvara de flesta frågeställningar vid en hematuriutredning. Det är föga sannolikt att DT utan kontrastförstärkning kan påvisa tumörer i njurbäcken och uretär, men dessa tumörer är en ovanlig hematuriorsak. Det krävs dock ytterligare studier för att utvärdera om DT utan kontrastmedelsförstärkning kan ersätta urografi alternativt urinvägsöversikt-ultraljud.

Mycket talar för att avancerad DT-teknik (CT urography) kan framställa urinvägarna optimalt. Med kontrastförstärkning, multislice teknik och tunna snitt samt tredimensionella bildrekonstruktioner kan såväl njurar som övre urinvägar och blåsa bedömas (42). Används denna teknik vid primär utredning av makroskopisk hematuri sparar man tid och kostnader för kompletterande undersökningar inför eventuellt kirurgi.

Det finns ännu inga "evidence based" data i litteraturen för val av optimal utredningsgång, men baserat på tillgänglig kunskap föreslår vi att man i första hand väljer DT utan och med kontrastförstärkning samt cystoskopi.

Urethrocystoskopi är obligat för att kartlägga de nedre urinvägarna. Vid undersökningen granskas urinrör och urinblåsa i sin helhet. I förekommande

fall tages biopsi med tång, alternativt resektionsslynga. Vid misstanke om blåstumör kan cytologisk undersökning i form av blåssköljväska och/eller undersökning på kastad urin före skopi vara av värde.

Om den initiala utredningen ej påvisar blödningskällan utföres vanligtvis kompletterande undersökningar. Tidigare gjordes ofta renal angiografi men i en svensk efterundersökning av 44 fall med primärt oklar hematuri efter urografi och cystoskopi, kunde man inte hitta något värde med denna undersökning (43).

I en studie , där den initiala utredningen bestod av ultraljud av njurar och urinblåsa samt cystoskopi, erhöles diagnosen i 68 fall primärt och i enbart 9 fall krävdes kompletterande urografi (12).

Utredning under pågående blödning

I fall där blödningskälla inte påvisats men hematurin återkommer rekommenderas ofta utredning under pågående blödning. Sidolokalisation kan då i vissa fall göras genom att man vid cystoskopi ser blödning ur ureterostiet. Endoskopisk undersökning av övre urinvägarna med flexibelt instrument har i flera rapporter visats vara av värde (35, 44, 48).

Tidsfaktorn

Utredningstiden har sällan rapporterats i tidigare studier. Att denna har betydelse för prognosen baseras bl.a. på en engelsk studie från 1965 omfattande 3000 patienter från ett lokalt cancer register (46). Man fann att 3-årsöverlevnaden vid urinblåsecancer reducerades från 60% till 25% om behandlingen försenades mer än 4 veckor efter att patienten börjat blöda. I andra studier har inte detta samband kunnat påvisas (47, 48), sannolikt p.g.a. av att sjukare patienter får snabbare utredning.

I en svensk studie av nyupptäckt urinblåsecancer var mediantiden från det att patienten sökte vård fram till diagnos 62 dagar, väntetiden i primärvården 6 dagar och i specialistvården 47 dagar (18). Flera studier pekar på att den främsta orsaken till behandlingsförseningen ligger inom specialistvården. Patienter med urinblåsecancer verkar också få vänta längre tid än de med andra cancerformer (49). I en aktuell svensk studie av ett blåscancermaterial (50) var mediantiden mellan första läkarkontakt och cystoskopi 41 dagar. I en enkät till urologer i Väst-Sverige tillfrågades dessa om den maximalt acceptabla väntetiden för undersökning och behandling om de själva hade makroskopisk hematuri. Ungefär hälften ville bli åtgärdade inom en vecka och resten inom 2-3 veckor.

Försök har gjorts att korta ned utredningstiden. I en engelsk studie infördes urografi före cystoskopi och därmed kunde man reducera medelväntetiden från att remissen erhöles fram till diagnos från 85 till 67 dagar jämfört med tidigare då urografi gjorts efteråt (51). Senaste åren har resultaten från ”one-day-hematuria clinics” presenterats framför allt från England. Utredningen består av urinvägsöversikt, ultraljud och flexibel cystoskopi. Yip et al. (12) kunde med denna förändring utreda alla patienter inom två veckor från första läkarkontakten. Det är alltså klart visat att med ändrade rutiner kan utredningstiden reduceras. Ordningsföljden av utredningarna är också av betydelse, t. ex. en blåstumör diagnosticerad vid röntgen eller ultraljudundersökning leder till att den polikliniska cystoskopien är onödig, istället kan patienten planeras in för resektion i narkos.

Kontroll och uppföljning av oförklarad makroskopisk hematuri

Det är vanligare att blödningsskällan kan påvisas vid makro- jämfört med mikroskopisk hematuri, 91% respektive 57% (27). Det är också vanligare att finna en orsak till makroskopisk hematuri hos män än hos kvinnor, 83% respektive 61% (6). Detta kan bero på att BPH ofta bedömes vara orsaken och detta kan var ett incidentellt fynd.

Risken att senare utveckla urologisk cancer efter initial negativ utredning har studerats på patienter med makroskopisk hematuri (52). Efter en medelobservationstid av 62 månader hade 18% av de med fortsatt hematuri fått diagnosen cancer. Av de där hematurin upphört var motsvarande frekvens enbart 3%. Patienter som slutar blöda synes därför ej ha någon påtagligt ökad risk. I en femårsuppföljning av 84 engelska patienter med oklar hematuri utvecklade ingen urologisk cancer (53). Detta gällde också vid 6 månaders kontroll i en nyligen rapporterad studie av ett blandat mikro- och makroskopisk hematurimaterial (14).

Kliniska riktlinjer

Patienter som söker för blod i urinen utan andra symtom skall utfrågas om:

- ev. intag av födoämnen och läkemedel som kan ge pigmenturi.
- om symptomet debuterat efter trauma och/eller kraftig fysisk aktivitet.
- blödningsbenägenhet- waranbehandling

Makroskopisk hematuri bör verifieras med urinteststicka.

Vid uppenbar blödningsorsak (hemorragisk cystit hos kvinna, Waranbehandling med högt INR eller KAD) behöver utredning inte initieras.

I övriga fall bör patienten undersökas med urethrocystoskopi och övre urinvägarna kartläggas med DT utan och med kontrast eller urografi ev. kompletterad med ultraljud. Om ovanstående ej klarlägger orsaken och patienten fortsätter att blöda bör utvidgad utredning initieras.

Oförklarad makroskopisk hematuri skall alltid föranleda snar utredning eftersom risken för underliggande malignitet är betydande. Målsättningen bör vara att utredningen skall vara klar inom 4 veckor.

Referenser

1. Backman KA. Erythrocyte limits in haematuria. *Scand J Urol Nephrol* 1983;17:67.
2. Rathbun NP. Hematuria. *J Urol* 1933;30:15.
3. Cahill GF. Hematuria: its clinical significance. *ibid.* 1942;47:224.
4. Lee LW, Davis E. Gross urinary hemorrhage: a symptom, not a disease. *JAMA* 1956; 161:610.
5. Carter WCd, Rous SN. Gross hematuria in 110 adult urologic hospital patients. *Urology* 1981;18:342-4.
6. Cross KS, Grainger R, Murphy DM, Butler MR, Fitzpatrick JM. Gross haematuria, the outcome of investigation in a series of 124 cases. *Ir Med J* 1983;76:384-5.
7. Gillatt DA, O'Reilly PH. Haematuria analysed - a prospective study. *J R Soc Med* 1987;80:559-60.
8. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni, C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1.000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol* 1989;141:350-5.
9. Paul AB et al. An integrated haematuria clinic. *Brit J Clin Pract* 1993;47:128-30.
10. Lynch TH, Waymont B, Dunn JA, Hughes MA, Wallace DM. Rapid diagnostic service for patients with haematuria. *Br J Urol* 1994;73:147-51.
11. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. *Br J Urol* 1996;78:691-6; discussion 697-8.
12. Yip SK, Peh WC, Tam PC, Li JH, Lam CH. Day case hematuria diagnostic service: use of ultrasonography and flexible cystoscopy. *Urology* 1998;52:762-6.
13. Ho ET, Johnston SR, Keane PF. The haematuria clinic - referral patterns in Northern Ireland. *Ulster Med J* 1998;67:25-8.
14. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000; 163:524-7
15. Boman H, Hedelin H, Holmäng S. The results of routine evaluation of adult patients with haematuria analysed according to referral form

- information with 2-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:497-501.
16. Lynch TH, Waymont B, Dunn JA, Hughes MA, Wallace DM. Rapid diagnostic service for patients with haematuria. *Br J Urol* 1994;73:147-51.
 17. Buntinx F, Wauters H. The diagnostic value of macroscopic haematuria in diagnosing urological cancers: a meta-analysis. *Fam Pract* 1997;14:63-8.
 18. Mansson A, Anderson H, Colleen S. Time lag to diagnosis of bladder cancer--influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27:363-9.
 19. Malmstrom PU, Larsson A, Johansson S. Urinary fibronectin in diagnosis and follow-up of patients with urinary bladder cancer. *Br J Urol* 1993;72:307-10.
 20. Messing EM, Vaillancourt A. Hematuria screening for bladder cancer. *J Occup Med* 1990;32:838-45.
 21. Gudbjartsson T, Einarsson GV, Magnusson J. A population-based analysis of survival and incidental diagnosing of renal cell carcinoma patients in Iceland, 1971-1990. *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:451-5.
 22. Jakobsen EB, Eickhoff JH, Andersen JP, Ottesen M. Prognosis after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1994;28:229-36.
 23. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Yamazaki K, Miyao N, Takahashi A, Masumori N, et al. Clinical analysis of incidentally found renal cell carcinomas. *Eur Urol* 1991;19:109-13.
 24. Mihara S, Kuroda K, Yoshioka R, Koyama W. Early detection of renal cell carcinoma by ultrasonographic screening - based on the results of 13 years screening in Japan. *Ultrasound Med Biol* 1999;25:1033-39.
 25. Tosaka A, Ohya K, Yamada K, Ohashi H, Kitahara S, Sekine H, et al. Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography [see comments]. *J Urol* 1990;144:1097-9.
 26. Glover FE, Coffey DS, Douglas LL, Cadogan M, Russell H, Tulloch T, et al. The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. *J Urol* 1998;159:1984-6; discussion 1986-7.
 27. Sutton JM. Evaluation of hematuria in adults. *Jama* 1990;263:2475-80.
 28. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A

- cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol* 1989;141:243-7.
29. George J, Ninan VT et al. Primary IgA nephropathy in adults. *J Assoc Physicians India* 1993;41:489-91.
 30. Blacklock NJ. Bladder trauma in the long-distance runner: "10,000 metres haematuria". *Br J Urol* 1977;49:129-32.
 31. Reid RI, Hosking DH, Ramsey EW. Haematuria following a marathon run: source and significance. *Br J Urol* 1987;59:133-6.
 32. Fassett R. Exercise haematuria. *Aust Fam Physician* 1984;13:518-9.
 33. Fielding JR, Silverman SG et al. "Helical CT of the urinary tract". *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1199-206.
 34. Liu W, Esler SJ, Kenny BJ, Goh RH, Rainbow AJ, Stevenson GW. Low-dose nonenhanced helical CT of renal colic: assessment of ureteric stone detection and measurement of effective dose equivalent. *Radiology* 2000;215:51-54.
 35. Sheafor DH, Hertzberg BS, Freed KS, Carroll BA, Keogan MT, Paulson EK et al. Nonenhanced helical CT and US in the emergency evaluation of patients with renal colic: prospective comparison. *Radiology* 2000;217:792-797.
 36. Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, Linehan WM, Thakore KN, Walther MM. Small (or = 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology* 1996;198:785-8.
 37. Nyman U, Oldbrin J, Aspelin P. *Acta Radiologica* 1992;33:31.
 38. Aslaksen A, Gadeholt G, Gothlin JH. Ultrasonography versus intravenous urography in the evaluation of patients with microscopic haematuria. *Br J Urol* 1990;66:144-7.
 39. Spencer J, Lindsell D, Mastorakou I. Ultrasonography compared with intravenous urography in the investigation of adults with haematuria. *BMJ* 1990;301:1074-6.
 40. Corwin HL, Silverstein MD. The diagnosis of neoplasia in patients with asymptomatic microscopic hematuria: a decision analysis. *J Urol* 1988;139:1002-6.
 41. Murakami S, Igarashi T, Hara S, Shimazaki J. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: a prospective study of 1,034 patients. *J Urol* 1990;144:99-101.
 42. Frank I, Vrtiska T, Zincke H, Blute M, LeRoy A, King B. Diagnostic Value of CT urography in the evaluation of gross hematuria. *J Urol* 2001;165(5), Suppl:391.

43. Fransson SG, Varenhorst E. Tveksamt värde av renal angiografi vid makroskopisk hematuri utan urografifynd. *Läkartidningen* 1984;17:1720-1.
44. Patterson DE, Segura JW, Benson RC Jr, Leroy AJ, Wagoner R. Endoscopic evaluation and treatment of patients with idiopathic gross hematuria. *J Urol* 1984;132:1199-200.
45. Bagley DH, Allen J. Flexible ureteropyeloscopy in the diagnosis of benign essential hematuria. *J Urol* 1990;143:549-53.
46. Wallace D, Harris DL. Delay in treating bladder tumors. *Lancet* 1965;???:332-335.
47. Mommsen S, Aagaard J, Sell A. Presenting symptoms, treatment delay and survival in bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1983;17:163-7.
48. Gulliford MC, Petruckevitch A, Burney PG. Survival with bladder cancer, evaluation of delay in treatment, type of surgeon, and modality of treatment. *Bmj* 1991;303:437-40.
49. MacArthur C, Pendleton LL, Smith A. Treatment delay in patients with bladder tumours. *J Epidemiol Community Health* 1985;39:63-6.
50. Holmäng S, Andius P, Bohman H, Hedelin H. Abstract 45. *Scand J Urol Nephrol* 34(204):32.
51. Jones MW, Cox R, Davies KI, Rose MB. The value of the pre-clinic intravenous urogram in the earlier diagnosis of the cause of haematuria. *Br J Urol* 1988;62:11-2.
52. Rasmussen OO, Andersen J, Olesen E, Dimo B. Recurrent unexplained haematuria and risk of urological cancer. A follow-up study. *Scand J Urol Nephrol* 1988;22:335-7.
53. Appleton GV, Lutchman GD, Charlton CA. A 5-year follow-up of undiagnosed haematuria. *Br J Urol* 1986;58:526-7.