

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V05220297

Transperineal bioptering af prostata

Torben Brøchner Pedersen, Stefan Tiessen & Mads Hvid Poulsen

Urinvejskirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V05220297

HOVEDBUDSKABER

- Transperineal prostatabiopsi (TP-PB) er en veletableret metode.
- Infektionsrisikoen ved TP-PB er lavere end ved transrektal prostatabiopsi (TR-PB).
- Konvertering fra TR-PB til TP-PB vil kunne reducere forekomsten af indlæggelseskrævende infektioner.

Årligt diagnosticeres omtrent 4.500 mænd med prostatakræft i Danmark. Forud for den endelige diagnose kræves histologisk verificering ved prostatabioptering, og traditionelt foretages denne procedure transrektalt UL-vejledt, eventuelt med fusion af billeder fra forudgående multiparametrisk MR-skanning, der kan målrette biopsierne mod suspekte områder i prostata. I 2021 blev der foretaget cirka 7.224 transrektale prostatabiopsier (TR-PB) i Danmark [1].

Ud over at være forbundet med ubehag for patienten indebærer TR-PB en betydelig risiko for infektion, rektalblødning, hæmospermi og hæmaturi [2]. Blødning er oftest let og selvlimiterende, men den mest frygtede komplikation er sepsis, der i sjældne tilfælde kan have et fatalt forløb. Infektionsrisikoen forsøges minimeret ved rutinemæssigt at ordinere antibiotika, men cirka 6% af mænd, der undergår TR-PB, indlægges efter proceduren, hvor årsagen langt overvejende er infektion [3, 4]. Fluorquinolonet ciprofloxacin, enten som monoterapi eller kombineret, er hyppigt anvendt som profylakse. Stigende fluorquinolonresistens samt et generelt EU-forbud mod at benytte denne gruppe af antibiotika i forbindelse med prostatabiopsier har medvirket til længere doseringsvarighed samt brug af andre bredspektrede antibiotika [5, 6].

Iboende TR-PB er, at disse ikke kan foretages sterilt, hvorfor proceduren altid vil indebære en risiko for infektion. Internationalt har problemstillingen givet anledning til en genintroduktion af den UL-vejlede transperineale prostatabiopsi (TP-PB). I 2021 blev der foretaget 28-36 TP-PB-procedurer i Danmark, og teknikken er første gang beskrevet så langt tilbage som i 1981 af en dansk gruppe [7]. I samtiden blev teknikken imidlertid opfattet som besværlig, bekostelig og unødvendig, hvorfor TR-PB vandt indpas som diagnostisk standardundersøgelse for prostatakræft [8]. TP-PB har den klare fordel, at den kan foretages som en steril procedure, hvilket markant reducerer risikoen for infektion. Ovenstående samt tekniske fremskridt inden for UL- og biopsiteknik har medført, at European Association of Urology anbefaler TP-PB frem for TR-PB som led i diagnosticering af prostatacancer [9].

TEKNIK

Modsat TR-PB, hvor patienten lejres i sideleje, kræver TP-PB lejring i stensnitleje (Figur 1). Proceduren kan foretages med en såkaldt brachy stepper, der oprindeligt er udviklet til brug i forbindelse med brachyterapi og

ligeledes kan benyttes ved kryoterapi. Udstyret hertil er tungt og til tider uhåndterligt, men udgøres af en gitterskabelon og en brachy stepper med UL-transducer, som fikseres til perineum. Herved er det muligt systematisk at tage prøver fra hele prostata med 5-mm-mellemrum. Man kan således tage mætningsbiopsier, hvor hele kirtlen biopteres. De mange vævskerner samt de ofte gentagne perforeringer af huden forbundet med mætningsbiopsier kræver generel anæstesi eller spinalanæstesi [10]. Metoden med mætningsbiopsier er reserveret til patienter, hvor tidligere undersøgelser ikke har kunnet bekræfte mistanken om prostatakræft.

FIGUR 1 Patient lejret i stensnitleje i forbindelse med transperineal biopsitagning. Koaksialnål med biopsipistol og transrektal UL-skanner er introduceret. Bringes med tilladelse fra patienten.



Det omfangsrige og bekostelige brachyudstyr har givet anledning til udvikling af andre teknikker. En sådan metode er frihåndsteknik. Her tages biopsierne uden en brachyskabelon og brachy stepper. Fordelene herved

er, at proceduren kan foretages i lokalbedøvelse og ikke kræver investering i dyrt udstyr.

Som ved TR-PB kan TP-PB foretages MR-skanning (MRI)-vejledt vha. visuel, software- eller »in-bore«-fusionering [11]. Herudover kan TP-PB foretages systematisk, analogt til TR-PB, men der foreligger ikke konsensus i forhold til anbefalet biopsiskabelon [12].

Frihåndsbiopsi

Klargøring

Patienten afklæder sin underkrop og ifører sig engangsnetunderbukser. Herefter lejres patienten i stensnitlæje, og et passende hul klippes i netunderbukserne, hvorved perineum blottes, og scrotum eleveres. Afhængigt af hårvæksten kan der foretages rasering efterfulgt af steril afvask af perineum.

Lokalanæstesi af hud

Lokalbedøvelse anlægges i huden 1,5 cm kranialt og 2 cm lateralt på den side, hvor bioptringen skal foretages, og eventuelt bilateralt ved behov. Cirka 5 ml lidocain 10 mg/ml kan benyttes som lokalbedøvelse [13, 14].

Transrektal UL-skanning

En lineær biplan eller triplan, transrektal UL-probe introduceres i rectum. Prostata kan nu visualiseres. For at lette proceduren kan proben støttes af et stativ, hvorved bioptøren kan have begge hænder fri.

Lokalbedøvelse af prostata

For at blokere innervationen af den prostatiske kapsel injiceres yderligere 5 ml lidocain transperinealt UL-vejledt ved apex af prostata mellem prostatakapslen og levator ani-muskulaturen samt langs den forventede biopsikanal (**Figur 2**) [13, 14].

Introduktion af koaksialnål og bioptring

UL-vejledt anlægges en 17 G koaksialnål (som passer til 18 G biopsinåle). Inderkanylen fjernes, og koaksialnålen benyttes derefter som kanal for biopsinålen. Koaksialnålen indføres 1,5 cm kranialt og 2 cm lateralt for anus på den side, hvor bioptringen skal foretages, og eventuelt bilateralt ved behov. Koaksialnålen føres helt frem til apex af prostata.

Biopsi af prostata

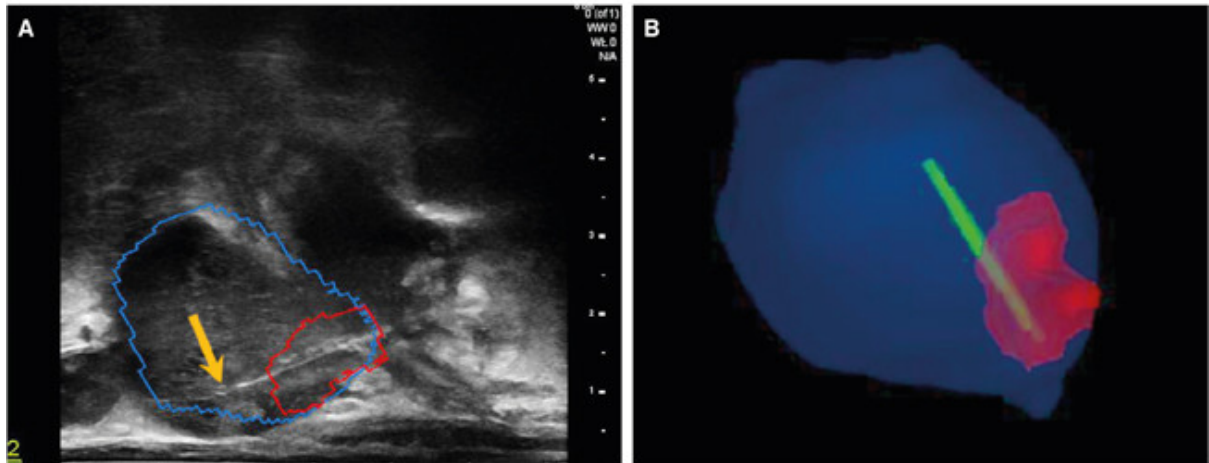
Bioptøren har herefter mulighed for at justere retningen og målrette biopsierne efter MRI-markingen, eventuelt med hjælp fra såkaldt softwarefusion (**Figur 3**). Teknikken kan ligeledes benyttes til systematiske biopsier. Brugen af en koaksialnål gør, at huden kun skal perforeres én gang pr. side, hvilket minimerer mængden af lokalbedøvelse og giver bedre smertetolerance [15].

FIGUR 2 Sagittalt transrektalt UL-billede. Anlæggelse af lokalbedøvelse ved apex af prostata.



*) Prostata; †) infiltration; →) nålespids.

FIGUR 3 A. Sagittalt transrektalt UL-billede med overlajret MR-skanning (MRI)-kontur af prostata (blå linje) og den suspekte læsion markeret (rød linje). Biopsinålens bane er synlig som hyperekkisk stribe (gul pil ved nålespids). **B.** Tredimensional rekonstruktion af prostata (blå), MRI-markeret læsion (rød) og biopsivejen (grøn).



Afslutning

Koaksialnål og UL-skanner fjernes, huden aftørres, og patienten kan forlade lejet og klæde sig på. Det sikres, at patienten har forstået, hvorledes vedkommende skal forholde sig ved blødning eller feber.

Antibiotika

Idet proceduren er steril, kan profylakseantibiotika udelades. Har man mistanke om perforation af rectum under proceduren, bør der ordineres antibiotika. De fælles europæiske retningslinjer anbefaler en enkelt dosis antibiotikaprofylakse i forbindelse med transperineal bioptering, om end evidensen for denne praksis er svag, og nyere, randomiserede noninferioritetsstudier ikke har kunnet vise effekt af profylakseantibiotika i en blandet gruppe af MRI-vejledte og systematisk biopterede patienter [9, 16].

CANCERDETEKTION

Enkelte randomiserede studier har direkte sammenlignet cancerdetectionsraten for TR-PB og TP-PB [17-19]. *Guo et al* rapporterer en cancerdetectionsrate på 35,3% vs. 31,9% ($p = 0,566$) i hhv. TP-BP ($n = 173$) og TR-PB ($n = 166$) ved systematiske biopsier (8-12 biopsikerner pr. patient) [19]. Herudover har *Emiliozzi et al* i et ældre studie foretaget sammenligning af cancerdetektion ved sekstantbiopsier foretaget både transperinealt og transrektalt i 107 patienter [20]. Her fandt man en øget cancerdetectionsrate ved TP-PR på 38% vs. 32% ved TR-PR. I to lidt ældre, randomiserede studier fandt man ingen forskel mellem systematisk transperineal og transrektal bioptering [17, 18].

Overordnet må det konstateres, at TP-PB ikke er TR-PB underlegen, hvad angår cancerdetektion ved systematiske biopsier. I litteraturen spekuleres der over, hvorvidt især cancere placeret basisnært vil være vanskeligere tilgængelige ved TP-PB i modsætning til de ventralt og apexnært placerede cancere, som formentligt vil være bedre tilgængelige for TP-PB [21]. I forhold til MRI-vejledte biopsier foreligger der en metaanalyse ved *Tu et al*, hvor cancerdetectionsraten sammenlignes mellem mænd med positiv MRI, der gennemgik hhv. MRI-vejledt TP og MRI-vejledt TR [22]. Der rapporteres her en signifikant øget sensitivitet af klinisk betydende prostatakræft, defineret som cancere med en Gleason-score over 3 + 4, ved TP-PB (86%; 95%

konfidens-interval (KI): 77-96%) vs. TR-PB (73%; 95% KI:62-88%). Randomiserede studier mhp. belysning af forskellen i cancerdetektion og komplikationsraten er for tiden i planlægningsfasen [23].

KOMPLIKATIONER

Risikoen for infektion i forbindelse med transperineal bioptering må betragtes som lav. Således fandt *Szabo* i sin litteraturgennemgang ingen tilfælde af postbiopsiseptis for 7.396 TP-PB-procedurer foretaget i lokalanæstesi uden sedation [24]. Studiepopulationen bestod af blandede systematiske biopsier og kombineret systematiske og MRI-vejledte biopsier. Dette er markant lavere, end hvad der beskrives for TR-PB [2], og er også i tråd med nyere komparative retrospektive opgørelser. F.eks. rapporterer *He et al* en retrospektiv opgørelse otte sepsistilfælde ud af 237 TR-PB (3,3%) mod fem ud af 540 TP-PB (0,9%) ($p = 0,014$) [25]. Godt halvdelen af patienterne i den transperineale gruppe modtog profylakseantibiotika i form af en enkelt dosis cefazolin. Proceduren blev foretaget i generel anæstesi og med et minimum af 12 biopsier pr. patient, hvilket må formodes at være årsagen til den høje infektionsrate sammenlignet med *Szabos* litteraturgennemgang.

Risikoen for urinretention ved transrektale biopsier rapporteres som under 2% ved TR-PB i systematiske opgørelser, mens der rapporteres om op til 6% ved TP-PB [2, 26]. Når man ekskluderer procedurer, som foretages i generel anæstesi eller under sedation, samt ser bort fra patienter, hvor der er taget mange biopsier, er tallet dog markant lavere. Således beskriver *Szabo* en samlet risiko for akut urinretention på 3,1% for hele gruppen mod kun 1,4% for den del af patienterne, der fik taget under 16 biopsier i lokalanæstesi.

Makroskopisk hæmaturi er meget hyppigt forekommende ved transrektale biopsier. Dette er oftest selvlimiterende og kræver sjældent kirurgisk intervention. Der rapporteres om 16% makroskopisk hæmaturi efter transperineal bioptering mod cirka 14,5% for transrektalt biopterede patienter [9, 24]. Der sondres sjældent mellem indlæggelseskrævende og selvlimiterende hæmaturi i de retrospektive opgørelser. *Kum et al* havde således en enkelt indlæggelse ud af 176 patienter, som gennemgik transperineal bioptering pga. hæmaturi [27].

Ved transrektal bioptering oplever patienten ofte en grad af rektalblødning, mens dette ikke forekommer i praksis efter transperineal bioptering [24]. *Berger et al* beskriver rektalblødning i op til to døgn som forekommende hos 2,3% af transrektalt biopterede patienter, og hos 0,6% af patienterne var der tale om blødning ud over to døgn eller behov for kirurgisk intervention [28].

PATIENTKOMFORT

For de fleste patienter er den transperineale tilgang veltolereret. I tidligere nævnte metaanalyse fandt man en gennemsnitlig visuel analog skala (VAS)-score på 3,17 ved systematiske biopsier [22]. *Novella et al* rapporterer dog lavere VAS-scoring på gennemsnitligt 2,20 og 2,90 for hhv. frihåndsteknik med koaksialnål og konventionel TP-PB [15]. I *Guo et al*'s studie havde patienterne i TP-PB-gruppen en signifikant højere median-VAS-score på 4,0 vs. 2,0 i TR-PB-gruppen ($p < 0,001$) [19]. Det skal dog bemærkes, at biopsierne her blev taget uden brug af koaksialnål, men med injektion af lidocain ved hvert punktursted. I det samme studie fandt man kun en marginal om end statistisk signifikant forskel i tidsforbruget mellem de to teknikker (TP: $17,51 \pm 3,33$ min vs. TR: $14,73 \pm 3,25$ min) [19].

I et nyligt studie sammenlignede *Shankar et al* livskvalitetspåvirkningen i prospektivt observationelt design for hhv. TR-PB og TP-PB vha. standardiserede spørgeskemaer (Short Form 12 og Testing Morbidities Index) [29]. Her fandt man ingen statistisk signifikant forskel, fraset en transient højere smertescore hos de transperinealt biopterede. Den konkrete biopsiteknik benyttet ved den transperineale procedure er ikke nærmere beskrevet i dette studie.

KONKLUSION

TP-BP er en sikker og gennemprøvet teknik, der kan foretages ambulantly i lokalbedøvelse. Systematisk TP-PB har sammenlignelig sensitivitet i forhold til TR-BP. MRI-vejledt TP-PB synes at have en bedre cancersensitivitet i forhold til MRI-vejledt TR-PB, særligt vedrørende anteriore cancere. Transperineale biopsier har overordnet en lavere infektionsrisiko og kan i udgangspunktet foretages uden profylakseantibiotika. Konvertering fra transrektal bioptering til transperineal bioptering har potentiale til at kunne reducere forbruget af antibiotika og antallet af biopsirelaterede indlæggelser uden at kompromittere cancersensitivitet, gennemførlighed eller patientkomfort.

Korrespondance *Torben Brøchner Pedersen*. E-mail: torben.b.pedersen@rsyd.dk

Antaget 20. oktober 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 21. november 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2022;184:V05220297

SUMMARY

Transperineal biopsy of the prostate

Torben Brøchner Pedersen, Stefan Tiessen & Mads Hvid Poulsen

Ugeskr Læger 2022;184:V05220297

Prostate needle biopsies are an essential step in the diagnostic evaluation of prostate cancer. The conventional ultrasound-guided transrectal needle biopsy entails a significant risk of infection, which with increasing antibiotic resistance is thought to increase in the future. This has sparked a renewed interest in transperineal prostate biopsies, as this approach avoids the multiple passages of the rectal mucosa, thus reducing the risk of infection significantly. This review describes the devolvement, technical aspects, and current recommendations of transperineal biopsies.

REFERENCER

1. Sundhedsdatastyrelsen. Landspatientregisteret: avanceret udtræk. www.esundhed.dk/Registre/Landspatientregisteret/Landspatientregistret---Avanceret-udtraek.
2. Borghesi M, Ahmed H, Nam R et al. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol*. 2017;71(3):353-365.
3. Danielsen L, Faizi G, Snitgaard S et al. Infections after transrectal ultrasonic guided prostate biopsies - a retrospective study. *Scand J Urol*. 2019;53(2-3):97-101.
4. Borre M, Bentzen L, Hansen S et al. Dansk Prostata Cancer Database. Dansk Urologisk Cancer Gruppe. Årsrapport 2020. *DaProCa*, 2021:39.
5. Antsupova V, Nørgaard N, Bisbjerg R et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy - a new strategy. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(12):3372-8.
6. Bonkat G, Pilatz A, Wagenlehner F. Time to adapt our practice? The European Commission has restricted the use of fluoroquinolones since March 2019. *Eur Urol*. 2019;76(3):273-275.
7. Holm HH, Gammelgaard J. Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. *J Urol*. 1981;125(3):385-7.

8. Hastak SM, Gammelgaard J, Holm HH. Ultrasonically guided transperineal biopsy in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol.* 1982;128(1):69-71.
9. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office, 2021.
10. Igel TC, Knight MK, Young PR et al. Systematic transperineal ultrasound guided template biopsy of the prostate in patients at high risk. *J Urol.* 2001;165(5):1575-9.
11. Thomson A, Li M, Grummet J et al. Transperineal prostate biopsy: a review of technique. *Transl Androl Urol.* 2020;9(6):3009-3017.
12. Sidana A, Blank F, Wang H et al. Schema and cancer detection rates for transperineal prostate biopsy templates: a review. *Ther Adv Urol.* 2022;14:17562872221105019.
13. Wang H, Lin H, He B et al. A novel perineal nerve block approach for transperineal prostate biopsy: an anatomical analysis-based randomized single-blind controlled trial. *Urology.* 2020;146:25-31.
14. Kubo Y, Kawakami S, Numao N et al. Simple and effective local anesthesia for transperineal extended prostate biopsy: application to three-dimensional 26-core biopsy. *Int J Urol.* 2009;16(4):420-3.
15. Novella G, Ficarra V, Galfano A et al. Pain assessment after original transperineal prostate biopsy using a coaxial needle. *Urology.* 2003;62(4):689-92.
16. Jacewicz M, Günzel K, Rud E et al. Antibiotic Prophylaxis versus No Antibiotic Prophylaxis in Transperineal Prostate Biopsies (NORAPP): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(10):1465-1471.
17. Hara R, Jo Y, Fujii T et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology.* 2008;71(2):191-5.
18. Takenaka A, Hara R, Ishimura T et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(2):134-8.
19. Guo LH, Wu R, Xu HX et al. Comparison between ultrasound guided transperineal and transrectal prostate biopsy: a prospective, randomized, and controlled trial. *Sci Rep.* 2015;5:16089.
20. Emiliozzi P, Corsetti A, Tassi B et al. Best approach for prostate cancer detection: a prospective study on transperineal versus transrectal six-core prostate biopsy. *Urology.* 2003;61(5):961-6.
21. Cowan T, Baker E, McCray G et al. Detection of clinically significant cancer in the anterior prostate by transperineal biopsy. *BJU Int.* 2020;126(suppl 1):33-37.
22. Tu X, Liu Z, Chang T et al. Transperineal magnetic resonance imaging-targeted biopsy may perform better than transrectal route in the detection of clinically significant prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(5):e860-e870.
23. Nordström T. Prospective randomized controlled study: free-hand transperineal vs. transrectal systematic and image fusion targeted biopsies under local anesthesia comparing rate of significant cancer detection and complication rates. Report No. NCT04797078. *Clinicaltrials.gov*, 2021.
24. Szabo RJ. "Free-hand" transperineal prostate biopsy under local anesthesia: review of the literature. *J Endourol.* 2021;35(4):525-543.
25. He J, Guo Z, Huang Y et al. Comparisons of efficacy and complications between transrectal and transperineal prostate biopsy with or without antibiotic prophylaxis. *Urol Oncol.* 2022;40(5):191.e9-191.e14.
26. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013;64(6):876-92.
27. Kum F, Elhage O, Maliyil J et al. Initial outcomes of local anaesthetic freehand transperineal prostate biopsies in the outpatient setting. *BJU Int.* 2020;125(2):244-252.
28. Berger AP, Gozzi C, Steiner H et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol.* 2004;171(4):1478-80, discussion 1480-1.
29. Shankar PR, Ellimoottil C, George AK et al. Testing-related health impact of transrectal and transperineal prostate biopsy as assessed by health utilities. *J Urol.* 2021;206(6):1403-1410.