

# 机器人及影像学技术在前列腺穿刺活检中的研究进展

李有文<sup>1</sup> 曾涛<sup>1△</sup>

**[摘要]** 前列腺癌是男性泌尿系统最常见的恶性肿瘤,肿瘤侵袭性强,大部分前列腺癌患者确诊时已是进展期或晚期。因此,前列腺癌的早期诊断尤其重要,前列腺穿刺活检是诊断前列腺癌的金标准。近年来,随着科学技术的进步,前列腺穿刺活检的方式也有了很大进展。前列腺穿刺的精准性、阳性率大大提高,术后并发症明显降低,靶向穿刺技术逐渐推广到临床。本文主要就机器人结合影像学技术在前列腺穿刺中的最新应用等方面展开论述。

**[关键词]** 前列腺癌;医疗机器人;活组织检查;超声;磁共振成像

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2023.04.016

**[中图分类号]** R737.25 **[文献标志码]** A

## Research progress of robot and imaging techniques in prostate biopsy

LI Youwen ZENG Tao

(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Second Clinical Medical College of Nanchang University, Nanchang, 330000, China)

Corresponding author: ZENG Tao, E-mail: taozeng40709@sina.com

**Abstract** Prostate cancer is the most common malignancy of the male urinary system. The tumor is highly aggressive, and most prostate cancer patients have progressed to advanced stage when they are diagnosed. Therefore, early diagnosis of prostate cancer is especially important, and the gold standard for diagnosis of prostate cancer is prostate needle biopsy. In recent years, with the development of science and technology, prostate needle biopsy has made great progress. The accuracy and positive rate of prostate biopsy were greatly improved. Postoperative complications were significantly reduced, and targeted puncture technology was gradually promoted to clinical practice. This paper mainly discusses the latest application of robot combined with imaging technology in prostate biopsy.

**Key words** prostate cancer; medical robot; biopsy; ultrasonography; magnetic resonance imaging

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是好发于中老年男性最常见恶性肿瘤之一,其发病率在全球男性肿瘤中位居第二<sup>[1]</sup>,而在美国中,PCa 年增长人数已位居男性肿瘤首位,每年大约有 34 130 人死于 PCa<sup>[2]</sup>。其发病率和死亡率在中国男性中分别居第 6 位和第 7 位<sup>[3]</sup>,对我国中老年男性健康构成了严重威胁。目前,实验室检查在筛查 PCa 患者的地位从未动摇,超声与磁共振引导前列腺穿刺活检是早期诊断 PCa 最重要的方法,存在设备检测精度不足、穿刺阳性率较低等问题。机器人等人工智能技术结合影像学技术不仅提高了穿刺阳性率,避免患者行二次穿刺,并极大程度上减轻了患者的痛苦,减少了诊疗费用,是 PCa 穿刺活检的新方向。同时,对于晚期 PCa 患者也可以利用机器人系统进行局部消融和近距离放疗等新的治疗。本文旨

在论述机器人及影像学技术在前列腺穿刺活检的新进展及晚期前列腺治疗方面的潜力。

### 1 超声引导前列腺穿刺活检

目前,前列腺穿刺活检是诊断 PCa 的金标准。1989 年,由 Hodge 等<sup>[4]</sup>研究的经直肠超声引导下前列腺 6 针系统穿刺方法逐渐成为诊断 PCa 的经典方式。随后学者们不断探索新的穿刺方法和手段,最终只有经直肠和经会阴这 2 种穿刺途径被广泛地应用到临床。随着超声引导下经直肠或经会阴技术在前列腺穿刺活检中的广泛应用,明显提高了穿刺的准确性,降低了穿刺的假阴性率。目前,临床上常见的超声引导前列腺穿刺活检的技术如下。

#### 1.1 彩色多普勒超声

彩色多普勒(color doppler flow imaging, CD-FI)是在二维超声定位情况下,利用多普勒原理,具有测量高速血流的能力。由于肿瘤可以诱导新生血管形成<sup>[5]</sup>,导致前列腺微血管密度增加,前列腺内癌组织局部血流信号明显高于周围组织。CDFI

<sup>1</sup>南昌大学第二附属医院泌尿外科 南昌大学第二临床医学院(南昌,330000)

<sup>△</sup>审校者

通信作者:曾涛, E-mail: taozeng40709@sina.com

通过对前列腺可疑结节血流灌注程度的观察,提高了对 PCa 病灶准确定位的能力。Khanduri 等<sup>[6]</sup>对 40 例进行经直肠超声(transrectal ultrasound, TRUS)评估,随后进行 CDFI 检查。行 TRUS 引导的穿刺活检病理学确诊为恶性肿瘤共 13 例(32.5%)。TRUS 和彩色多普勒血流仪联合使用的灵敏性为 100%,特异性为 92.6%,阳性预测值(positive predictive value, PPV)和阴性预测值(negative predictive value, NPV)分别为 86.7%和 100%。我们通过对 CDFI 显示的异常区域进行穿刺活检,能显著提高前列腺穿刺阳性率。但是 CDFI 有其局限性,CDFI 对可疑病灶处细小血管的检测能力有限,其仅能显示直径 $>100\ \mu\text{m}$ 的血管,而肿瘤诱导的新生血管管径一般较细,所以根据血流信号指导前列腺穿刺活检的作用有限。

### 1.2 高分辨率微超声

在过去的 10 年里,随着 PCa 检测领域不断发展。灰阶经直肠超声长期以来一直被用于测量前列腺体积和指导系统穿刺活检,但其检测 PCa 的灵敏性仅为 18%~55%<sup>[7]</sup>。最近,高分辨率微超声(micro-ultrasound, MUS)<sup>[8]</sup>已经被引入,并显示出巨大的潜力,微波超声空间分辨率可以达到  $70\ \mu\text{m}$ ,而传统 TRUS 的空间分辨率约为  $300\ \mu\text{m}$ <sup>[9]</sup>。前列腺生理腺管和腺泡的直径为  $150\sim 300\ \mu\text{m}$ <sup>[10]</sup>,前列腺的组织结构可以通过这种方式可视化。Cornud 等<sup>[11]</sup>学者研究表明 MUS 和 MRI 对 PCa 患者的灵敏性分别为 100%和 88%。Lughezzani 等<sup>[12]</sup>对 104 例疑似 PCa 患者进行穿刺活检,发现 MRI 引导穿刺活检和 MUSGB 引导穿刺活检对临床显著性 PCa (clinically significant prostate cancer, csPCa) 的检出率分别为 23%和 40%。总之,微超声引导前列腺穿刺活检是一种可行的穿刺方式。对于有 MRI 禁忌证的患者,MUS 引导前列腺穿刺活检是最好的选择。

### 1.3 前列腺超声造影

超声造影检查(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)是静脉注射的微气泡作为造影剂来提供微血管灌注信息的超声技术。肿瘤诱导的微血管管径通常只有  $10\sim 50\ \mu\text{m}$ ,CEUS 弥补了 CDFI 对流速过低血流不敏感的缺陷,使用造影剂可以检测出前列腺病灶部位,有利于进行精准穿刺,从而提高 PCa 的检出率。Baur 等<sup>[13]</sup>研究发现 CEUS 在检测 PCa 和预测其侵袭性方面表现出优越的性能,CEUS 在外周带病变中的表现优于移行带病变。而 PCa 好发于外周带,从而更能体现超声造影的优势。Li 等<sup>[14]</sup>对 16 项研究(2 624 例患者)进行荟萃分析发现 CEUS 诊断 PCa 的灵敏性和特异性分别为 70%和 74%。Chen 等<sup>[15]</sup>研究发现 CEUS 可以通过造影剂的时间、信号强度关系来评估患者患 PCa 的风险程度。风险程度越高的 PCa 造影剂强

度达峰值时间越短,总体峰值强度越高。随着现代科技的不断发展,Gu 等<sup>[16]</sup>研究发现新型纳米超声造影剂相对于传统造影剂而言具有明显优势,可能是一种很好的靶向超声造影剂,在诊断 PCa 具有更明显的优势。

### 1.4 前列腺超声弹性成像

实时超声弹性成像是一种无创、简便、经济的前列腺影像学检查方法,经直肠超声弹性成像(transrectal ultrasound elastography, TRE)可以检测出组织内部弹性和质地硬度。Asbach 等<sup>[17]</sup>研究认为 PCa 的特征在于僵硬的组织特性,良恶性组织之间的硬度差异是前列腺超声弹性成像的基础,Anbarasan 等<sup>[18]</sup>研究表明正常和 PCa 组织弹性对比度为 2.6:1。前列腺超声弹性成像通过对组织硬度和弹性进行可视化检查,对 PCa 患者进行筛查。Aboumarzouk 等<sup>[19]</sup>对 16 项研究(2 278 例患者)进行荟萃分析发现经直肠超声弹性成像诊断 PCa 的灵敏性为 71%~82%,特异性为 60%~95%。因此,我们对把超声弹性成像显示的高硬度区域作为穿刺目标,可以提高穿刺活检阳性率<sup>[20-21]</sup>。

## 2 磁共振引导前列腺穿刺活检

目前,多参数磁共振成像(multi-parametric magnetic resonance imaging, mpMRI)大大改进了前列腺成像效果,显著提高了可疑区域精准定位、检测、定性和分期 PCa 的能力。它在显示可疑病灶方面优于超声,并且可以将活检针定位并引导至可疑病灶,从而实现更高的图像定位活检<sup>[22]</sup>。对于既往前列腺穿刺活检阴性但怀疑有 PCa 的患者,利用 mpMRI 可以避免不必要的重复穿刺。Kinnaird 等<sup>[23]</sup>2009 年 9 月—2019 年 7 月对 733 例的既往磁共振成像(MRI)引导前列腺穿刺活检结果为阴性的患者中研究表明,对于初次活检阴性后,复查 mpMRI 无可疑病灶的患者,可以避免重复活检,但对于初次活检阴性后 mpMRI 阳性的患者,重复活检是有必要的。Hoeks 等<sup>[24]</sup>研究发现, MRI 引导前列腺活检的肿瘤检出率为 51%~59%,对于首次 TRUS 活检阴性且怀疑患有癌症的男性, MRI 引导二次穿刺活检的诊断率可高达 70%。

### 2.1 认知融合穿刺

认知融合穿刺活检(cognitive fusion biopsy, CFB):患者在穿刺之前行前列腺 MRI 检查,操作者根据 MRI 显示的可疑病灶,在超声引导下认知部位穿刺。CFB 在 PCa 早期诊断中具有明显的优势<sup>[25]</sup>,与系统穿刺相比,在穿刺前仅需要行前列腺 MRI 检查,而不需要额外的准备。Elkhoury 等<sup>[26]</sup>对 MRI 引导靶向穿刺活检的研究进行系统评价发现 CFB 相比于系统穿刺活检具有更好的癌症检测能力。并且 CFB 对患者的泌尿系统及勃起功能并无太大的影响<sup>[27]</sup>。而 R othlin 等<sup>[28]</sup>认为靶

向穿刺在 PCa 检测方面没有优于常规系统穿刺。相反,与系统穿刺相比,由于穿刺针数的大量减少,靶向穿刺的 PCa 漏诊率较高。但实际上,CFB 避免了临床上无意义 PCa 的过度诊断,提高 csPCa 的检出率<sup>[29]</sup>。另外在实际操作时,由于每个操作者的阅片能力存在差异,操作者将 MRI 图像转换至 TRUS 图像时具有较强的主观性,穿刺时可能没有实际覆盖 MRI 可疑区域,而导致穿刺结果出现假阴性。

## 2.2 MRI-US 融合穿刺

磁共振成像/超声融合引导活检(magnetic resonance imaging/ultrasound fusion-guided biopsy, MRI-US 融合穿刺)是一种安全可行的新技术<sup>[30]</sup>,其是将前列腺 MRI 影像资料储存在特殊设备中,通过融合软件把储存的前列腺 MRI 资料与术中实时超声进行融合。MRI-US 融合穿刺既利用了前列腺 MRI 精确定位的优势,又结合了超声实时成像技术,从而满足了定位和跟踪前列腺病灶部位。这一新技术提高了术中定位前列腺病灶的能力,实现了 PCa 穿刺的精准性。在一项前瞻性研究中,在 MRI 的低、中、高怀疑患者中, MRI-US 融合穿刺分别有 27.9%、66.7% 和 89.5% 被诊断为癌症( $P < 0.0001$ )<sup>[31]</sup>。Patel 等<sup>[32]</sup>对 1 236 例患者的研究中发现,与系统性活检相比, MRI-US 融合活检能使单独靶向活检检测 csPCa 的益处加倍。MRI-US 融合活检也有助于中低风险主动监测的 PCa 患者更好地取样<sup>[33]</sup>。在既往活检阴性的患者中,靶向活检的实用性更高,但无论活检史如何, MRI-US 融合活检在检出率方面都具有明显的优势。在实际操作中,靶向穿刺活检遗漏 csPCa 的主要原因是 MRI/US 融合引导活检中病变区域识别不准确。因此,高质量 MRI 设备、准确的可疑病灶的评估和先进的活检经验可能会提高准确性<sup>[34]</sup>。Rai 等<sup>[35]</sup>对 3 608 项研究进行系统评价,表明 MRI 引导经直肠超声融合与 MRI 引导经会阴超声融合相比, MRI 引导经会阴超声融合可以更好地检测具有 csPCa,并且对于前列腺尖部肿瘤的检出具有明显的优势,特别是具有较低的并发症(95% CI: 1.14~5.56,  $P < 0.05$ )。因此, MRI-TRUS 融合引导前列腺靶向穿刺活检,其阳性率高、术后并发症少且轻。但是其操作流程复杂,学习曲线较长,对设备的要求高<sup>[36]</sup>。

## 3 机器人辅助前列腺穿刺活检

随着影像学技术在 PCa 诊断中的广泛应用, PCa 穿刺活检的阳性率得到了大大的提高。但是由于超声、CT 等设备检测精度不足或者辐射的危害,不能很好满足穿刺过程的实时性;另外穿刺针在进针过程中会发生形变,这些都导致了当前穿刺手段的局限性和穿刺的精确度得不到保障。当前,

随着人工智能在医学领域的不断发展,机器人辅助微创外科成为医学和工科学交叉领域的研究热点<sup>[37]</sup>。机器人穿刺系统依靠机械臂把持穿刺针,在 MRI 等设备的引导下,将穿刺针在体外自动定位至术前规划的进针点,然后由医生远程操控进针,或者在医生进行确认后由机器人完成进针动作。因为穿刺机器人系统可以在穿刺前通过软件计算精确规划穿刺点、进针角度、进针深度,所以保证了针道直达病灶并完成精准穿刺<sup>[38]</sup>。机器人穿刺系统的智能化由图像分析软件提供,该软件采用了深度学习技术、集成图像融合算法和自动计算针头轨迹。该机器人有可能提高 csPCa 的检出率,并通过包括一定程度的自主性、简化程序、减少人为错误、缩短培训时间<sup>[39]</sup>。机器人辅助 MRI 引导前列腺活检直接确认 MRI 上可疑癌区比基于 MRI-US 融合技术具有优势,是一种安全可行的新技术<sup>[40]</sup>。

### 3.1 机器人辅助下经会阴穿刺活检

**3.1.1 手术体位及麻醉方式** 其手术体位是采用仰卧位,可以使用全身麻醉<sup>[41]</sup>或静脉麻醉与前列腺局部麻醉相结合的麻醉方式<sup>[42]</sup>,可以起到很好的镇静镇痛的麻醉效果。

**3.1.2 操作流程** 机器人针头引导模板是采用自动化技术,当向机器人针头引导模板发出运动控制命令,机器人则会将针插入孔与经会阴针放置轨迹对齐。在针与目标对准后,拍摄轴向 T2W MR 图像,以确认针准确放置在计划轨迹上。如果需要进一步调整,则使用软件引导机器人调整针位置。每次调整后还拍摄轴向 T2W MR 图像。当临床医生感觉针头伪影与针头确认图像中的目标非常接近时,就可以采集一个前列腺穿刺样本。

**3.1.3 优缺点分析** 机器人辅助经会阴前列腺活检是一种安全可靠、穿刺阳性率高、术后并发症低新技术。利用机械臂的稳定性和 MRI 设备的智能化精准定位,既可以减少穿刺的针数,从而减轻患者的痛苦,又可以显著提高每一针的阳性率<sup>[43]</sup>。但是,在总的检出率上,机器人辅助经会阴前列腺活检似乎并没有明显的优势。在一项机器人引导模板设备与手动模板在经会阴 MRI 引导前列腺活检的研究中,99 例患者中有 56 例采用手动模板,43 例采用机器人模板。结果显示手工组 56 例中检出 30 例(53.57%)PCa,机器人组 43 例中检出 25 例(58.13%)PCa,机器人组的平均核心手术时间短于手动组(90.82 min vs. 100.63 min,  $P < 0.030$ )。总之,与手动方法相比,机器人针头引导模板可以提高靶向活检的准确性,从癌核心获得更多阳性组织,并缩短核心手术时间。另外,机器人组和手动组的并发症发生率差异无统计学意义( $P = 0.172$ )<sup>[44]</sup>。Sandahl 等<sup>[45]</sup>在一项前瞻性单中心队列研究中,2014 年 8 月—2020 年 2 月纳入 884 例



患者,其中手动 MRI 靶向活检组为 505 例(57%),机器人辅助 MRI 靶向活检组为 379 例(43%),结果显示手动 MRI 靶向活检组与机器人辅助 MRI 靶向活检组在 PCa 的检出率分别为 72% 和 73%,差异无统计学意义( $P=0.6$ )。Mischinger 等<sup>[46]</sup>评估机器人辅助经会阴靶向和系统前列腺穿刺活检在初次和二次穿刺活检的研究中发现,总共有 202 例患者通过 mpMRI 发现了可疑病变,其中有 130 例患者为初次穿刺,另外 72 例患者既往经直肠超声引导下活检阴性,结果 85% 的 PCa 患者发现 csPCa。经会阴靶向穿刺与系统穿刺的总 PCa 检出率和 csPCa 检出率差异无统计学意义(77% vs. 84%, 80% vs. 82%)。与系统穿刺比较,靶向穿刺表现出更好的采样性能(26.4% vs. 13.9%,  $P<0.001$ ),使穿刺针数减少了 50%。另外,二次活检与初次活检患者的总 PCa ( $P=0.58$ ) 或 csPCa ( $P=0.67$ ) 检出率无显著差异。虽然机器人辅助下经会阴穿刺活检有诸多的优势,但是,随着该项技术在临床上逐渐推广,一系列的问题需要我们不断地去改进。例如,为了进一步推动当前临床应用的发展,需要添加灭菌解决方案,包括更换原型级材料和零件等一系列问题。另外,机器人等器械的费用,穿刺前准备时间的有效缩短等问题需要不断的优化<sup>[47]</sup>。

### 3.2 机器人辅助下经直肠穿刺活检

**3.2.1 手术体位及麻醉方式** 机器人辅助下经直肠穿刺活检的手术体位是俯卧位。可以使用全身麻醉的方式,避免了患者对机器人辅助穿刺时对针道的干扰<sup>[48]</sup>。

**3.2.2 操作流程** 穿刺机器人装置第 1 部分是用于定位针导的气动控制电机,放置在患者双腿之间的 MRI 台上。第 2 部分是位于 MRI 室外部的控制器单元(包括计算机、运动控制元件、电子接口)。机器人和控制器通过塑料管连接,计算机接收来自 MRI 扫描仪的 MRI 数据,允许针导相对于病变放置, MRI 室外的压缩机产生的压缩空气通过这些塑料管输送到机器人,以启动电机,从而使针导管和病变对齐,由安装在专用计算机上的软件程序进行精准定位并引导穿刺。研究证实,机器人设备的一个主要优点是,可以从 MRI 室外部远程引导针导管朝向目标病变,以减少操作时间,并可能提高定位精度<sup>[49-50]</sup>。

**3.2.3 优缺点分析** 在实际操作中,使用手动设备进行的 MRI 引导经直肠前列腺活检的准确性受到了质疑,因为 MRI 引导活检可能会漏掉起源于前列腺外周带极外侧的重要肿瘤<sup>[51]</sup>。通过提高机器人软件的精度来调整针导的旋转点,有望改善这一限制。我们提出机器人辅助 MRI 引导活检在 PCa 诊断中潜在作用的研究中,在 18 个外周带后

外侧病变中,有 2 个位于远外侧,2 例均实现了针导与病变的精确对准<sup>[52]</sup>。利用机器人弹性融合特性可以校正局部形状变形(如膀胱充盈和 TRUS 探头对前列腺的压力差异),与徒手刚性穿刺相比,机器人辅助的弹性穿刺技术拥有更高的精度,可能导致更高的 csPCa 比例。Hanske 等<sup>[53]</sup>回顾性分析了 2013 年 9 月—2017 年 8 月收集的 241 例患者的数据,其中 119 例接受了刚性徒手系统的靶向前列腺穿刺活检,122 例接受了弹性机器人辅助的穿刺方法。研究发现刚性和弹性系统每个核心未经调整的总 PCa 和 csPCa 检出率分别为 16% vs. 19% ( $P=0.2$ ) 和 9% vs. 15% ( $P=0.01$ )。根据 Vilanova 等<sup>[54]</sup>对机器人辅助经直肠 MRI 引导活检的单中心经验分析,发现其中心所有癌症的总检出率为 73% (22/30)。显著肿瘤(Gleason 评分 $>6$  分或最大癌芯长度 $>3$  mm 的 Gleason 评分 $=6$  分)的比例为 86% (19/22),而 Gleason $>6$  分的比例为 77% (17/22)。而人工磁共振靶向活检的数据显示,癌症检出率为 37%~59%<sup>[55]</sup>。这一数据表明,机器人辅助经直肠 MRI 引导穿刺活检可能是可行且有效的新方法。机器人辅助 MRI 引导穿刺活检可以在 MRI 室内占用较短的时间内完成,无论 PCa 病变的位置如何分布,取样都是可能的,利用机器人辅助穿刺的新技术规划穿刺点、弹性穿刺技术,有望提高 PCa 的检出率。

## 4 总结与展望

在当前的技术下,直肠指检、PSA 检查、超声、MRI 等技术诊断 PCa 各有优缺点。在行前列腺穿刺活检时尽可能的使前列腺病灶可视化,并确定个体化的活检方案。由于超声技术经济而实用,目前仍是引导前列腺穿刺活检的主要方法。随着技术的进步与穿刺设备的不断改进, MRI-US 融合引导下前列腺靶向穿刺活检有望明显改善 PCa 的诊断与治疗,成为 PCa 穿刺活检的主流方式。机器人辅助 MRI 引导的活检可以减少人为错误、缩短培训时间、提高穿刺阳性率,是未来穿刺活检的新方向。同时,使用机器人系统对前列腺进行活检,将来有可能通过同一系统对晚期 PCa 患者进行局部消融和近距离放射治疗等新的治疗手段,实现诊断与治疗的双重效果。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer[J]. World J Oncol, 2019, 10(2): 63-89.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

- [4] Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate[J]. *J Urol*, 1989, 142(1):71-74; discussion 74-75.
- [5] Razavi ZS, Asgarpour K, Mahjoubin-Tehran M, et al. Angiogenesis-related non-coding RNAs and gastrointestinal cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 21:220-241.
- [6] Khanduri S, Kataly G, Goyal A, et al. Evaluation of Prostatic Lesions by Transrectal Ultrasound, Color Doppler, and the Histopathological Correlation [J]. *Cureus*, 2017, 9(7):e1422.
- [7] Mannaerts CK, Wildeboer RR, Remmers S, et al. Multiparametric Ultrasound for Prostate Cancer Detection and Localization: Correlation of B-mode, Shear Wave Elastography and Contrast Enhanced Ultrasound with Radical Prostatectomy Specimens [J]. *J Urol*, 2019, 202(6):1166-1173.
- [8] Chessa F, Schiavina R, Ercolino A, et al. Diagnostic accuracy of the Novel 29 MHz micro-ultrasound "ExactVuTM" for the detection of clinically significant prostate cancer: A prospective single institutional study. A step forward in the diagnosis of prostate cancer[J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2021, 93(2):132-138.
- [9] Eure G, Fannery D, Lin J, et al. Comparison of conventional transrectal ultrasound, magnetic resonance imaging, and micro-ultrasound for visualizing prostate cancer in an active surveillance population: A feasibility study[J]. *Can Urol Assoc J*, 2019, 13(3):E70-E77.
- [10] McNeal JE. Normal histology of the prostate[J]. *Am J Surg Pathol*, 1988, 12(8):619-633.
- [11] Cornud F, Lefevre A, Flam T, et al. MRI-directed high-frequency(29MHz) TRUS-guided biopsies: initial results of a single-center study[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(9):4838-4846.
- [12] Lughezzani G, Saita A, Lazzeri M, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Micro-ultrasound and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer[J]. *Eur Urol Oncol*, 2019, 2(3):329-332.
- [13] Baur ADJ, Schwabe J, Rogasch J, et al. A direct comparison of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer detection and prediction of aggressiveness[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(5):1949-1960.
- [14] Li Y, Tang J, Fei X, et al. Diagnostic performance of contrast enhanced ultrasound in patients with prostate cancer: a meta-analysis[J]. *Acad Radiol*, 2013, 20(2):156-164.
- [15] Chen FK, de Castro Abreu AL, Palmer SL. Utility of Ultrasound in the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Prostate Cancer: State of the Art [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(Suppl 3):13S-18S.
- [16] Gu F, Hu C, Xia Q, et al. Aptamer-conjugated multi-walled carbon nanotubes as a new targeted ultrasound contrast agent for the diagnosis of prostate cancer[J]. *J Nanopart Res*, 2018, 20(11):303.
- [17] Asbach P, Ro SR, Aldoj N, et al. In Vivo Quantification of Water Diffusion, Stiffness, and Tissue Fluidity in Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer [J]. *Invest Radiol*, 2020, 55(8):524-530.
- [18] Anbarasan T, Wei C, Bamber JC, et al. Characterisation of Prostate Lesions Using Transrectal Shear Wave Elastography (SWE) Ultrasound Imaging: A Systematic Review [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(1):122.
- [19] Aboumarzouk OM, Ogston S, Huang Z, et al. Diagnostic accuracy of transrectal elastosonography (TRES) imaging for the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *BJU Int*, 2012, 110(10):1414-1423; discussion 1423.
- [20] Sharen GW, Zhang J. Application of Shear Wave Elastography and Contrast-Enhanced Ultrasound in Transrectal Prostate Biopsy [J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(2):447-452.
- [21] Ageeli W, Zhang X, Ogbonnaya CN, et al. Characterisation of Collagen Re-Modelling in Localised Prostate Cancer Using Second-Generation Harmonic Imaging and Transrectal Ultrasound Shear Wave Elastography [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21):5553.
- [22] Lomas DJ, Ahmed HU. All change in the prostate cancer diagnostic pathway [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(6):372-381.
- [23] Kinnaird A, Sharma V, Chuang R, et al. Risk of Prostate Cancer after a Negative Magnetic Resonance Imaging Guided Biopsy [J]. *J Urol*, 2020, 204(6):1180-1186.
- [24] Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers [J]. *Eur Urol*, 2012, 62(5):902-909.
- [25] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(19):1767-1777.
- [26] Elkhoury FF, Felker ER, Kwan L, et al. Comparison of Targeted vs Systematic Prostate Biopsy in Men Who Are Biopsy Naive: The Prospective Assessment of Image Registration in the Diagnosis of Prostate Cancer (PAIREDCAP) Study [J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(9):811-818.
- [27] Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial [J]. *Eur Urol Oncol*, 2019, 2(6):617-624.
- [28] R othlin K, Zamboni S, Moschini M, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging ultrasound-guided fusion biopsy during active surveillance: A single-centre study [J]. *Arab J Urol*, 2020, 18(3):142-147.
- [29] Ahmed HU, El-Shater-Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study [J]. *Lancet*, 2017, 389

- (10071):815-822.
- [30] Gorin MA, Meyer AR, Zimmerman M, et al. Transperineal prostate biopsy with cognitive magnetic resonance imaging/biplanar ultrasound fusion; description of technique and early results[J]. *World J Urol*, 2020, 38(8):1943-1949.
- [31] Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging[J]. *J Urol*, 2011, 186(4): 1281-1285.
- [32] Patel HD, Koehne EL, Shea SM, et al. Systematic versus Targeted Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Prostate Biopsy among Men with Visible Lesions[J]. *J Urol*, 2022, 207(1):108-117.
- [33] Ahmed HU, El-ShaterBosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10071):815-822.
- [34] Klingebiel M, Arsov C, Ullrich T, et al. Reasons for missing clinically significant prostate cancer by targeted magnetic resonance imaging/ultrasound fusion-guided biopsy[J]. *Eur J Radiol*, 2021, 137:109587.
- [35] Rai BP, Mayerhofer C, SomaniBK, et al. Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Transperineal Versus Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Transrectal Prostate Biopsy-A Systematic Review[J]. *Eur Urol Oncol*, 2021, 4(6): 904-913.
- [36] Kasabwala K, Patel N, Cricco-Lizza E, et al. The Learning Curve for Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Prostate Biopsy[J]. *Eur Urol Oncol*, 2019, 2(2):135-140.
- [37] Breda A, Diana P, Territo A, et al. Intracorporeal Versus Extracorporeal Robot-assisted Kidney Autotransplantation: Experience of the ERUS RAKT Working Group[J]. *Eur Urol*, 2022, 81(2):168-175.
- [38] Moreira P, Grimble J, Iftimia N, et al. In vivo evaluation of angulated needle-guide template for MRI-guided transperineal prostate biopsy[J]. *Med Phys*, 2021, 48(5):2553-2565.
- [39] Maris B, Tenga C, Vicario R, et al. Toward autonomous robotic prostate biopsy: a pilot study[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2021, 16(8):1393-1401.
- [40] Vilanova JC, Pérez de Tudela A, Puig J, et al. Robotic-assisted transrectal MRI-guided biopsy. Technical feasibility and role in the current diagnosis of prostate cancer: an initial single-center experience[J]. *Abdom Radiol(NY)*, 2020, 45(12):4150-4159.
- [41] Lee AY, Chen K, Law YM, et al. Robot-assisted Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion Transperineal Targeted Biopsy[J]. *Urology*, 2021, 155:46.
- [42] Yang X, Lee AY, Law YM, et al. Stereotactic robot-assisted transperineal prostate biopsy under local anaesthesia and sedation: moving robotic biopsy from operating theatre to clinic[J]. *J Robot Surg*, 2020, 14(5):767-772.
- [43] Linder N, Schaudinn A, Petersen TO, et al. In-bore biopsies of the prostate assisted by a remote-controlled manipulator at 1.5 T[J]. *MAGMA*, 2019, 32(5):599-605.
- [44] Tilak G, Tuncali K, Song SE, et al. 3T MR-guided in-bore transperineal prostate biopsy: A comparison of robotic and manual needle-guidance templates[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(1):63-71.
- [45] Sandahl M, Sandahl KJ, Marinovskij E, et al. Prostate Cancer Detection Rate of Manually Operated and Robot-assisted In-bore Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy[J]. *Eur Urol Open Sci*, 2022, 41:88-94.
- [46] Mischinger J, Kaufmann S, Russo GI, et al. Targeted vs systematic robot-assisted transperineal magnetic resonance imaging-transrectal ultrasonography fusion prostate biopsy[J]. *BJU Int*, 2018, 121(5):791-798.
- [47] Lee AY, Yang XY, Lee HJ, et al. Limitations of overlapping cores in systematic and MRI-US fusion biopsy[J]. *Urol Oncol*, 2021, 39(11):782. e15-782. e21.
- [48] Kumar R, Singh SK, Mittal BR, et al. Safety and Diagnostic Yield of 68Ga Prostate-specific Membrane Antigen PET/CT-guided Robotic-assisted Transgluteal Prostatic Biopsy[J]. *Radiology*, 2022, 303(2):392-398.
- [49] Lim S, Jun C, Chang D, et al. Robotic Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, 66(9):2527-2537.
- [50] Linder N, Schaudinn A, Petersen TO, et al. In-bore biopsies of the prostate assisted by a remote-controlled manipulator at 1.5 T[J]. *MAGMA*, 2019, 32(5):599-605.
- [51] Klotz L, Chin J, Black PC, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naive Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(4):534-542.
- [52] Barral M, Lefevre A, Camparo P, et al. In-Bore Transrectal MRI-Guided Biopsy With Robotic Assistance in the Diagnosis of Prostate Cancer: An Analysis of 57 Patients[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 213(4):W171-W179.
- [53] Hanske J, Risse Y, Roghmann F, et al. Comparison of prostate cancer detection rates in patients undergoing MRI/TRUS fusion prostate biopsy with two different software-based systems[J]. *Prostate*, 2022, 82(2):227-234.
- [54] Vilanova JC, Pérez de Tudela A, Puig J, et al. Robotic-assisted transrectal MRI-guided biopsy. Technical feasibility and role in the current diagnosis of prostate cancer: an initial single-center experience[J]. *Abdom Radiol(NY)*, 2020, 45(12):4150-4159.
- [55] Felker ER, Lee-Felker SA, Feller J, et al. In-bore magnetic resonance-guided transrectal biopsy for the detection of clinically significant prostate cancer[J]. *Abdom Radiol(NY)*, 2016, 41(5):954-962.