ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis de imagen asistido por ordenador en ecografía transrectal de próstata

Á. Gómez-Ferrer* y S. Arlandis

Servicio de Urología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

Recibido el 28 de septiembre de 2010; aceptado el 13 de febrero de 2011
Accesible en línea el 8 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Diagnóstico;
Ecografía transrectal

Resumen

Introducción: El método de diagnóstico de elección del cáncer de próstata (CP) es la biopsia transrectal guiada ecográficamente. Sin embargo, es frecuente no objetivar imágenes sospechosas. Los estudios de análisis de imagen pretenden identificar patrones ecográficos propios de una patología aparentemente ocultos.

Materiales y método: Registramos digitalmente 288 biopsias transrectales ecoguiadas, de las que se aislaron imágenes estáticas de cada punción-biopsia para su análisis computarizado. Para ello se procedió a la extracción de características de textura mediante «mapeo simple» en escala de gris y «matrices espaciales dependientes del nivel de gris» o «matrices de coaparición», que estudian la relación de cada píxel con sus vecinos. Se desarrolló un sistema de «reconocimiento de formas» con dos métodos de clasificación: «técnica de k-vecinos» y «modelos ocultos de Markov». Finalmente realizamos una simulación del sistema con 4 ecografistas, comparando su capacidad diagnóstica en escala de gris con imágenes procesadas con nuestro sistema en 408 punciones grabadas, no en tiempo real.

Resultados: La capacidad diagnóstica (curva ROC) con mapeo simple fue de 59,7 y 61,6% con clasificación mediante k-vecinos y modelos ocultos de Markov, respectivamente. Las matrices de coaparición ofrecieron un área bajo la curva ROC de 60,1 y 60,0%. El experimento virtual se llevó a cabo mediante «mapeo simple» y clasificación con «k-vecinos», otorgando una capacidad diagnóstica en cada urólogo de 63,3, 67,0, 64,3 y 63,7% frente a 61,7, 60,5, 66,2 y 60,7% conseguidas con la imagen original.

Conclusiones: La utilización de nuestro método de análisis de imagen tiene una capacidad limitada, aunque estable, en la detección de áreas prostáticas cancerígenas.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dr.alvaro@gomez-ferrer.net (Á. Gómez-Ferrer).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Computer-Aided
Diagnosis;
Transrectal
Ultrasound

Computer-aided analysis of transrectal ultrasound images of the prostate**Abstract**

Introduction: Prostate cancer is usually diagnosed by transrectal ultrasound (TRUS) biopsy. Nevertheless, suspicious images are frequently not found. Imaging analysis studies aim to identify ultrasound patterns characteristic of apparently hidden conditions.

Material and methods: We digitally recorded 288 TRUS ultrasound guided transrectal biopsies and extracted 3 static images from the puncture-biopsy area. The extraction of the texture characteristics were obtained by "simple mapping" on a gray scale and spatial gray level dependence matrices (SGLDM), also known as Haralick's co-occurrence matrices, which study the relationship of each pixel and its neighbors. A pattern recognition software system was developed with two different classification methods: nearest neighbor (k-NN) and Markov's hidden models. Finally, a virtual experiment was carried out in which four urologists compared their diagnostic accuracy for prostate cancer with our system in 408 TRUS images, not in real time.

Results: The diagnostic capacity (R.O.C. curve) with the simple gray map study was 59.7% with nearest-neighbor classification and 61.6% with Markov's hidden models classification. The co-occurrence matrices showed an area under R.O.C. curve of 60.1% and 60.0% with k-NN and Markov's hidden models classification, respectively. The virtual experiment was conducted with a simple gray map study and k-NN classification. The images processed by our system showed the following diagnostic accuracy: 63.3, 67, 64.3 and 63.7% compared to 61.7, 60.5, 66.2 and 60.7% with the original image.

Conclusions: Our pattern recognition system for prostate cancer TRUS images has a limited, yet stable, accuracy.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

A pesar del progresivo avance en calidad de imagen de los aparatos actuales de ecografía transrectal y de la incorporación de nuevas tecnologías: estudio doppler, utilización de contraste para ultrasonidos y reconstrucción tridimensional, el cáncer de próstata sigue siendo difícil de detectar ecográficamente, especialmente en sus estadios más iniciales.

La mayoría de autores encuentra un porcentaje alto de cánceres hipoecoicos, muy escasamente hiperecoicos y, todos ellos, reconocen la alta prevalencia de tumores isoecoicos, no detectables mediante la ecografía, que puede situarse entre el 20 y el 50%¹⁻³. Para minimizar esta dificultad diagnóstica se ha estudiado la distribución más frecuente de la enfermedad para dirigir las punciones a las zonas donde está más presente, y se han propuesto diferentes esquemas en cuanto a número y localización de punciones, que no son motivo de exposición en este trabajo. Por otro lado, se podría, potencialmente, mejorar la capacidad de la ecografía en proporcionar imágenes más sospechosas de cáncer para dirigir a ellas las punciones. Con esta finalidad se ha estudiado el comportamiento vascular de los tumores mediante la tecnología doppler con todas sus variantes⁴, incluyendo la utilización de contraste para ultrasonidos^{5,6}, con y sin doppler; y más recientemente la ecografía tridimensional^{7,8}. Paralelamente a lo expuesto también es razonable pensar que puedan existir patrones ecográficos característicos de cáncer de próstata y ocultos a la capacidad visual del ojo humano, que puedan ser identificados mediante procesos de inteligencia artificial. Bajo esta hipótesis de trabajo presentamos nuestro estudio de

imágenes ecográficas transrectales de cáncer de próstata mediante técnicas de análisis de imagen asistidas por ordenador en el departamento de Sistemas de la Universidad Politécnica de Valencia.

Otro abordaje posible de la información aparentemente oculta proporcionada por el ecógrafo es el estudio de la señal obtenida por la diferente absorción de la onda de ultrasonidos emitida, lo que se conoce como información cruda (*raw data*), señal de atenuación (*back-scattered*) o de radiofrecuencia (RF). Posteriormente expondremos los trabajos de mayor relevancia realizados con nuestro mismo propósito por otros grupos, tanto mediante estudio de imagen propiamente dicha como mediante estudio de señal de RF.

Material y método

Se grabaron digitalmente las biopsias de 288 pacientes con sospecha clínica y/o analítica de padecer cáncer de próstata: estadios cT1c y cT2, media de PSA 11,6 (mediana: 9,25; rango: 1,2-66) ng/ml. Se realizó biopsia sextante clásica en la mayoría de pacientes, con biopsia de zona de transición adicional en próstatas voluminosas (> 60 cc) y segundas biopsias. Se registraron los datos habituales ecográficos, volúmenes prostáticos y de zona de transición, presencia de nódulos sospechosos y descripción general de apariencia y ecogenicidad. Además, en cada punción aislada se describió su ecogenicidad (hipo, hiper o isoecogénica), asignando necesariamente una categoría u otra, estableciendo como patrón de referencia de sospecha de cáncer la hipoecogenicidad.

Figura 1 Identificación de la región de interés de la imagen ecográfica correspondiente al tejido prostático extraído en cada punción.

Dispusimos para la realización de todas las exploraciones registradas de un ecógrafo Bruel&Kjaer modelo 3535, al que se le acopló una grabadora CD y un disco duro externo. Se utilizó una sonda transrectal modelo 8551 de 7,5 MHz. Todas las biopsias registradas se realizaron bajo las mismas condiciones de exploración, sin modificar frecuencia, velocidad, nivel y curva de ganancia ni escala (escala: abscisas de 0 a 5,2 c; Power: Low; Gain: 85%; Res: 6; Rate: 10 f/s). Utilizamos en todos los casos el dispositivo automático de punción-biopsia modelo de Microvasive® (Boston Scientific) 18 Gauge de 20 mm. Accionamos la captura digital de las imágenes mediante un dispositivo de pedal y durante 10 segundos quedó grabado el procedimiento a una velocidad de 5 imágenes por segundo. En el laboratorio informático se aisló de la grabación de cada punción tres imágenes estáticas previas a la introducción de la aguja. En cada una de estas imágenes se identificó como región de interés (*Region Of Interest* [ROI]) un área rectangular correspondiente a la zona prostática biopsiada, identificada mediante la introducción de la aguja (fig. 1). Estas imágenes fueron divididas en dos grupos de trabajo (*sets*), uno utilizado para el aprendizaje (*training set*) del sistema y el otro para cotejar la capacidad diagnóstica del mismo (*test set*), con una proporción de imágenes tumorales equivalente en cada grupo. Se realizaron dos tipos de estudio de imagen: construcción de vectores de mapeo simple de los niveles de gris de cada uno de los píxeles de la región de interés (*simple gray map*) y descriptores estadísticos de segundo orden denominados matrices de coaparición de Haralick o matrices espaciales dependientes del nivel de gris (*Spatial Gray Level Dependence Matrix*, [SGLDM]). Estos descriptores son ampliamente utilizados en el reconocimiento de formas (*Pattern Recognition*) y estudio de todo tipo de imágenes.

Describen diferentes tipos de relación de cada píxel con sus vecinos, a diferentes ángulos y distancias: inmediatamente adyacentes (distancia=1) e intermedios

(distancia=2) y así sucesivamente. De los 16 descriptores originalmente estudiamos en nuestras imágenes 11 descriptores que analizan diferentes características en la imagen: uniformidad, homogeneidad, contraste, varianza, varianza acumulada, varianza diferencial, entropía, entropía acumulada, entropía diferencial, correlación y promedio acumulado. Los 256 valores de gris de cada píxel fueron reducidos a 20 mediante cuantización vectorial y análisis de componentes principales (PCA) para reducir el coste computacional en el estudio de matrices de coaparición. En cada uno de estos descriptores se obtuvieron 16 matrices, estudiando cada píxel con sus vecinos en una a cuatro distancias y en cuatro direcciones diferentes. Se estudiaron diferentes tamaños de ventana: de 8 x 8 a 25 x 25 píxeles. El estudio de mapeo simple se realizó en ventanas de 16 x 16 a 50 x 50 con los 256 niveles de gris original^{9,10}. Con el resultado de estos estudios y para comprobar la correcta identificación de imágenes de cáncer de próstata en el *test set* se utilizaron dos métodos de clasificación: la técnica de los «k-vecinos» o «vecinos más cercanos» (*nearest neighbor* [K-NN]) y los modelos ocultos de Markov (*Hidden Markov's Models*), que también son técnicas habitualmente utilizadas en la identificación de imágenes. El rendimiento diagnóstico de todos estos experimentos se valoró mediante determinación de Sensibilidad (S) y Especificidad (E) y la construcción de curvas R.O.C. (*Receiver Operator Characteristic*).

Por último, realizamos un experimento de simulación aplicando los resultados de nuestro estudio en 408 imágenes grabadas de biopsias ya realizadas, no en tiempo real, en las que el software desarrollado por el equipo de la Universidad Politécnica de Valencia coloreó las zonas más sospechosas de cáncer en la ratio de sensibilidad/especificidad óptima (fig. 2). Las imágenes así obtenidas se compararon con el grado de sospecha en la imagen original valorado en una escala de 0-10, según la interpretación realizada por 4 eco-

Áreas sospechosas identificadas en rojo por el sistema

Figura 2 Áreas sospechosas identificadas por el sistema en rojo.

grafistas. El cálculo de sensibilidad y especificidad de ambas interpretaciones se realizó con diferentes umbrales de nivel de sospecha de cáncer de próstata.

Resultados

Un total de 66 casos fueron diagnosticados de cáncer de próstata, identificándose cáncer en 205 cilindros. El total de cilindros benignos disponibles para el estudio fue de 1.370, tanto de pacientes con cáncer como sin él. De cada punción individual se aislaron tres imágenes estáticas de calidad inmediatamente anteriores a la introducción de la aguja, por lo que al final se dispuso de 4.725 imágenes para su análisis: 4.110 benignas y 615 malignas.

Las punciones descritas como hipoecoicas o sospechosas de cáncer fueron 199 (12,6%) entre un total de 1.575 cilindros. De las 199 imágenes hipoecoicas, 137 (68%) correspondían a cilindros benignos, lo que supone el 10% de 1.370 cilindros benignos, y 62 (32%) a cilindros malignos, siendo el 30% de los 205 cilindros malignos. Si tenemos en cuenta únicamente esta descripción de ecogenicidad como sospechosa de malignidad obtuvimos una sensibilidad del 30%, una especificidad del 90%, un valor predictivo positivo del 37%, un valor predictivo negativo del 89% y un área bajo la curva (curva ROC) de 0,601.

La capacidad diagnóstica del sistema mediante estudio de matrices de coaparición y clasificación con k-vecinos fue de 60,1%, y con clasificación mediante modelos ocultos de Markov de 60% (fig. 3). El estudio de vectores simples de gris y clasificación con k-vecinos obtuvo un área bajo la curva ROC de 59,7% y clasificando mediante modelos ocultos de Markov de 61,6% (fig. 4). La capacidad diagnóstica de cada uno de los 4 ecografistas que valoraron imágenes de ecografía transrectal en escala de gris original queda reflejada en las tablas 1–4, según se valoren

diferentes umbrales en la mencionada escala de 0-10 propuesta para gradar el nivel de sospecha de cáncer de próstata.

El cálculo de área bajo la curva ROC en la interpretación de la imagen original en escala de gris fue de 61, 60, 66 y 60%, respectivamente. Su interpretación de probabilidad de cáncer con imágenes coloreadas por nuestro sistema ofreció un área bajo la curva ROC de 63, 67, 64 y 63% en cada uno de los 4 implicados, respectivamente, como podemos observar en la figura 5.

Discusión

Clásicamente, la observación de un nódulo de menor ecogenicidad en la zona periférica se ha definido como sospechoso de cáncer prostático; sin embargo, dicha descripción no aparece en la mayoría de casos y, aun observándola, tampoco es patognomónica. En nuestro trabajo sólo hemos encontrado 12,6% lesiones hipoecoicas, alojando en la mayoría (68%) tejido benigno. Estos datos confirman la necesidad de intentar mejorar el rendimiento diagnóstico del cáncer de próstata por técnicas de imagen.

Como veremos, los resultados inicialmente tan prometedores de otros grupos de trabajo no se han visto reflejados con posterioridad en una aplicación clínica de relevante beneficio, y la gran mayoría de grupos no han trasladado sus estudios al desarrollo de un programa informático de reconocimiento de imagen para su uso en tiempo real.

A la luz de nuestros resultados nosotros tampoco hemos desarrollado ningún software. El coste computacional que sería preciso para ello es grande, pues habría que analizar la imagen e identificar las zonas sospechosas en tiempo real. Además nuestros modestos resultados no justificarían este desarrollo, puesto que no hemos conseguido una mejora significativa con respecto a la ecografía conven-

Figura 3 Curva ROC obtenida en laboratorio informático de los experimentos realizados con SGLDM con clasificación mediante K-vecinos y modelos ocultos de Markov.

cional. Pensamos que esto puede ser debido a múltiples factores: metodológicos y/o inherentes a la propia patología. Pudiera ser que el cáncer de próstata y sus variantes histológicas no compartan una ecoestructura que pueda diferenciarse de la glándula normal. Otro problema con el que nos enfrentamos al abordar este tipo de estudios es la supervisión imperfecta, pues es prácticamente imposible con la tecnología actual identificar con exactitud la precisa localización del cáncer en la imagen obtenida. Esta supervisión puede realizarse con el estudio de la pieza de prostatectomía y/o con el de las propias punciones. En nuestro caso lo realizamos mediante el estudio histológico del

cilindro obtenido. Sin embargo, este puede estar afectado en mayor o menor medida, y rara vez toda la extensión del cilindro corresponde a carcinoma. Finalmente creemos, y así parece observarse en otros trabajos, que el estudio de la señal de atenuación proporcionaría una información más fidedigna e independiente del ecógrafo empleado, al no haber sido procesada la señal a imagen, y que esta línea de trabajo es la que en un futuro pueda dar mejores resultados.

Cuando analizamos la experiencia de otros centros apreciamos que el sistema de reconocimiento de imagen que mayor eco tuvo inicialmente fue el realizado por el grupo

Figura 4 Curva ROC obtenida en laboratorio informático de los experimentos realizados con mapeo simple con clasificación mediante K-vecinos y modelos ocultos de Markov.

de Nijmegen en Holanda, denominado *Automated Urologic Diagnostic Expert system* (AUDEX). Obtuvieron en sus primeros trabajos una sensibilidad y especificidad del 80 y 88%, respectivamente, después de estudiar la imagen analizando 5 matrices de coaparición¹¹. Posteriormente presentaron una validación de resultados con los hallazgos en piezas de prostatectomía, obteniendo una sensibilidad de 78% y una especificidad del 50%, teniendo en cuenta como punto de corte la existencia de un volumen tumoral superior al 10% de la glándula^{12,13}.

En una publicación más reciente se objetiva la escasa relación de su sistema AUDEX con la confirmación histológica en piezas de prostatectomía en un mayor número de pacientes, encontrándose una sensibilidad del 85%, una especificidad de 18% y una precisión diagnóstica de 58%¹⁴.

La Universidad de Waterloo, en Ontario, Canadá, realizó un estudio con metodología similar a la nuestra y al grupo AUDEX, estudiando 4 matrices y mapeo simple en escala de gris y clasificando las imágenes mediante técnica de k-vecinos, con una eficacia diagnóstica máxima cercana al 90%¹⁵. Sin embargo, no comunican cómo realizan la supervisión de sus imágenes ni hay resultados de aplicación clínica.

Fair et al, del MSKCC, conjuntamente con el *Riverside Research Institute* de Nueva York, combinan el análisis de la señal de RF con parámetros clínicos como las cifras de PSA, y consiguen clasificar correctamente el 80% de sus imágenes¹⁶⁻¹⁹. En la universidad de Kiel llegaron a desarrollar mediante análisis de imagen una tecnología aplicada denominada C-TRUS (*Computer TransRectal UltraSound*)

Figura 5 Curva ROC del experimento virtual de los urólogos 1 a 4.

Figura 5 (Continuación).

comunicando muy buenos resultados en la detección del cáncer de próstata en 132 pacientes con biopsias previas negativas^{20,21}. Sin embargo, no encontramos en la literatura que se haya aplicado esta tecnología en los últimos años.

La Universidad Nacional de Seúl, en Corea, ha trabajado con descriptores de texturas similares a los utilizados en nuestro trabajo, pero añadiendo parámetros clínicos como la localización, la morfología y el contorno del cáncer de próstata. No es de extrañar que obtengan así sensibilidad del 90% y especificidad del 96%²², puesto que utilizan las mismas imágenes para el *training* y el *test*, lo que invalidaría su sistema para extrapolar resultados en otros pacientes.

Además la supervisión de una región de interés no es realizada por comprobación histológica alguna. A pesar de los buenos resultados de muchos de estos grupos de trabajo, ninguno ha conseguido desarrollar un software que ayude en tiempo real en la toma de decisión de biopsia, y prácticamente todos los investigadores han abandonado el desarrollo de un dispositivo de aplicación clínica. La única excepción a lo dicho es la tecnología denominada *HistoScanning*, creada por Braeckman et al con la empresa belga *Advanced Medical Diagnostics*. Basándose en estudios de señal de RF segmentan la información ecográfica en regiones de interés de 0,04 ml ($r=0,89$; $p < 0,001$)²³ y en una publicación posterior demuestran cómo su sis-

Tabla 1 Resultados de urólogo 1

Umbral	Aciertos	VP	VN	FP	FN	Sensibilidad	Especificidad
<i>Clasificación obtenida en escala de gris</i>							
1	53,4%	162	56	148	42	79,4%	27,5%
3	58,1%	129	108	96	75	63,2%	52,9%
5	61,0%	98	151	53	106	48,0%	74,0%
7	56,1%	37	192	12	167	18,1%	94,1%
9	51,5%	8	202	2	196	3,9%	99,0%
<i>Clasificación obtenida con el sistema informático</i>							
1	57,6%	176	59	145	28	86,3%	28,9%
3	59,3%	130	112	92	74	63,7%	54,9%
5	58,1%	97	140	64	107	47,5%	68,6%
7	58,8%	61	179	25	143	29,9%	87,7%
9	52,9%	21	195	9	183	10,3%	95,6%

Tabla 2 Resultados de urólogo 2

Umbral	Aciertos	VP	VN	FP	FN	Sensibilidad	Especificidad
<i>Clasificación obtenida en escala de gris</i>							
1	51,5%	181	29	175	23	88,7%	14,2%
3	60,3%	92	154	50	112	45,1%	75,5%
5	55,6%	44	183	21	160	21,6%	89,7%
7	52,7%	14	201	3	190	6,9%	98,5%
9	50,5%	2	204	0	202	1,0%	100%
<i>Clasificación obtenida con el sistema informático</i>							
1	52,5%	203	11	193	1	99,5%	5,4%
3	64,2%	134	128	76	70	65,7%	62,7%
5	58,8%	52	188	16	152	25,5%	92,2%
7	51,7%	14	197	7	190	6,9%	96,6%
9	49,8%	0	203	1	204	0,0%	99,5%

tema permite evidenciar tumores de pequeño tamaño, en torno a 0,5 ml²⁴. Esta tecnología hoy día se encuentra disponible comercialmente acoplada a aparatos de ecografía Bruel&Kjaer.

En resumen, la ecografía convencional tiene sus limitaciones en el diagnóstico precoz de la enfermedad, y sería de utilidad identificar patrones de imagen de

cáncer aparentemente oculto. En nuestro trabajo no hemos encontrado un beneficio significativo que justifique el desarrollo de un programa informático de reconocimiento de imagen. Actualmente sólo está disponible para uso comercial el software *HistoScanning*, aunque desconocemos su beneficio en la práctica clínica diaria.

Tabla 3 Resultado urólogo 3

Umbral	Aciertos	VP	VN	FP	FN	Sensibilidad	Especificidad
<i>Clasificación obtenida en escala de gris</i>							
1	51,7%	191	20	184	13	93,6%	9,8%
3	61,8%	153	99	105	51	75,0%	48,5%
5	62,0%	132	121	83	72	64,7%	59,3%
7	61,0%	87	162	42	117	42,6%	79,4%
9	57,6%	35	200	4	169	17,2%	98,0%
<i>Clasificación obtenida con el sistema informático</i>							
1	51,5%	201	9	195	3	98,5%	4,4%
3	58,3%	156	82	122	48	76,5%	40,2%
5	57,4%	149	85	119	55	73,0%	41,7%
7	64,0%	110	151	53	94	53,9%	74,0%
9	51,5%	12	198	6	192	5,9%	97,1%

Tabla 4 Resultado urólogo 4

Umbral	Aciertos	VP	VN	FP	FN	Sensibilidad	Especificidad
<i>Clasificación obtenida en escala de gris</i>							
1	53,4%	188	30	174	16	92,2%	14,7%
3	58,1%	119	118	86	85	58,3%	57,8%
5	58,8%	92	148	56	112	45,1%	72,5%
7	52,7%	20	195	9	184	9,8%	95,6%
9	50,0%	0	204	0	204	0,0%	100%
<i>Clasificación obtenida con el sistema informático</i>							
1	55,6%	184	43	161	20	90,2%	21,1%
3	61,5%	138	113	91	66	67,6%	55,4%
5	57,8%	95	141	63	109	46,6%	69,1%
7	56,9%	43	189	15	161	21,1%	92,6%
9	50,0%	1	203	1	203	0,5%	99,5%

Financiación

Trabajo financiado con beca para la Fundación en Investigación Sanitaria (FIS) ministerial.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol.* 1989;142:76–82.
- Dahnert WF, Hamper UM, Eggleston JC, Walsh PC, Sanders RC. Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: the echogenic appearance of early carcinoma. *Radiology.* 1986;158:97–102.
- Rifkin MD, McGlynn ET, Choi H. Echogenicity of prostate cancer correlated with histologic grade and stromal fibrosis: endorectal US studies. *Radiology.* 1989;170:549–52.
- Downey DB. Power Doppler in prostate cancer. *Curr Op Urol.* 1997;7:93–9.
- Frauscher F, Klauser A, Volgger H, Halpern EJ, Pallwein L, Steiner H, et al. Comparison of contrast enhanced color doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol.* 2002;167:1648–52.
- Frauscher F, Klauser A, Halpern EJ, Horninger W, Bartsch G. Detection of prostate cancer with a microbubble ultrasound contrast agent. *Lancet.* 2001;357:1849–50.
- Moskalik AP, Rubin MA, Wojno KJ, Bree R, Rubin JM, Fowlkes JB, et al. Analysis of three-dimensional doppler ultrasonographic quantitative measures for the discrimination of prostate cancer. *J Ultras Med.* 2001;20:713–22.
- Sedelaar JP, Van Roermund JG, Van Leenders GL, Hulsbergen van de Kaa CA, Wijkstra H, De la Rosette JJ. Three-dimensional grayscale ultrasound: evaluation of prostate cancer compared with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2001;57:914–20.
- Llobet R, Pérez-Cortés JC, Toselli AH, Juan A. Computer-aided detection of prostate cancer. *Int J Med Inform.* 2007;76:547–56.
- Gómez-Ferrer A, Arlandis S, Jiménez JF. Computerised analysis of transrectal ultrasound imaging (Pattern Recognition): A new method in the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol.* 2002;1Suppl1:92.
- Huynen AL, Giesen RJ, De la Rosette JJ, Aarnink RG, Debruyne FM, Wijkstra H. Analysis of ultrasonographic prostate images for the detection of prostatic carcinoma: the automated urologic diagnostic expert system. *Ultrasound Med Biol.* 1994;20:1–10.
- Giesen RJ, Huynen AL, De la Rosette JJ, Schaafsma HE, Van-lerseel MP, Aarnink RG, et al. The reliability of computer analysis of ultrasonographic prostate images: the influence of inconsistent histopathology. *Ultrasound Med Biol.* 1994;20:871–6.
- De la Rosette JJ, Huynen AL, Arnink RG, Debruyne FMJ, Wijkstra H. Computerized analysis of transrectal sonography images in the detection of prostate carcinoma. *BJU Int.* 1995;75:485–91.
- Giesen RJ, Huynen AL, Aarnink RG, De la-Rosette JJ, vd-Kaa C, Oosterhof GO, et al. Computer analysis of transrectal ultrasound images of the prostate for the detection of carcinoma: a prospective study in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 1995;154:1397–400.
- Mohamed SS, Salama MA. Prostate cancer spectral multifeature analysis using TRUS images IEEE. *Trans Med Imaging.* 2008;27:548–56.
- Feleppa EJ, Fair WR, Tsai H, Porter C, Balaji KJ, Liu T. Progress in two dimensional and three-dimensional ultrasonic tissue-type imaging of the prostate based on spectrum analysis and nonlinear classifiers. *Mol Urol.* 1999;3:303–10.
- Feleppa EJ, Ennis RD, Schiff PB, Wu CS, Kalisz A, Ketterling J, et al. Spectrum-analysis and neural networks for imaging to detect and treat prostate cancer. *Ultrasonic Imaging.* 2001;23:135–46.
- Lizzi FL, Astor M, Feleppa EJ, Shao M, Kalisz A. Statistical framework for ultrasonic spectral parameter imaging. *Ultrasound Med Biol.* 1997;23:1371–82.
- Feleppa EJ, Porter CR, Ketterling J, Lee P, Dasgupta S, Urban S, et al. Recent developments in Tissue-type Imaging (TTI) for planning and monitoring treatment of prostate cancer. *Ultrasonic Imaging.* 2004;26:163–72.
- Loch T, Leuschner I, Genberg C, Weichert-Jacobsen K, Kuppers F, Yfantis E, et al. Artificial neural network analysis (ANNA) of prostatic transrectal ultrasound. *The Prostate.* 1999;39:198–204.
- Loch T. Computerized transrectal ultrasound (C-TRUS) of the prostate: detection of cancer in patients with mul-

- tiple negative systematic random biopsies. *World J Urol.* 2007;25:375–80.
22. Han SM, Lee HJ, Choi JY. Computer-aided prostate cancer detection using texture features and clinical features in ultrasound image. *J Digit Imaging.* 2008;21 Suppl1:S121–133.
23. Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal MP, Soviany C, Nir R, et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int.* 2008;101:293–8.
24. Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal MP, Soviany C, Nir R, et al. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU Int.* 2008;102: 1560–5.